Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier

Katamnestische Untersuchungen griseofulvinbehandelter Onychomykosen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brigitte Stephan

aus Küstrin

1965

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier

Katamnestische Untersuchungen griseofulvinbehandelter Onychomykosen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Brigitte Stephan

aus Küstrin

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke
Referent: Professor Dr. med. Rudolf Kaden
Korreferent: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. 10. 1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Inhaltsübersicht

		Seite
A)	Einleitende Bemerkungen zur Onychomykose	1
B)	Griseofulvin und seine therapeutische Verwendung bei Onychomykosen	4
C)	Problemstellung der Arbeit	8
D)	Eigene Untersuchungen	
	I) Therapieergebnisse	
	1) Krankengut	8
	2) Altersverteilung	9
	3) Lokalisationen	10
	4) Kulturelle Befunde	12
	5) Griseofulvindosierung	18
	6) Griseofulvin ohne Nagelextraktion	20
	7) Griseofulvin mit Nagelextraktion	26
	8) Altersunterschiede	31
	9) Lokalisationsunterschiede	32
	10) Kulturelle Sicherung	39
	II) Rezidivvorkommen	40
E)	Zusammenfassung	47
F)	Literaturverzeichnis	50

A) Einleitende Bemerkungen zur Onychomykose

Die Onychomykose (Tinea unguium) ist eine durch Dermatophyten hervorgerufene Infektion der Nägel (onyx, griechisch der Nagel; unguis, lateinisch der Nagel). Nach Götz (42) sind alle Genus der Dermatophyten (Genus Mikrosporum, Genus Trichophyton und Genus Epidermophyton) fähig, den Nagel pathologisch zu verändern. Am häufigsten jedoch werden in Europa (u.a. Holland, Schweiz, England) sowie in den USA und Kanada (Fischer und Wrong 29) das Trichophyton rubrum und das Trichophyton mentagrophytes gefunden. Das Trichophyton rubrum besitzt offenbar eine besondere Affinität zum Nagelkeratin (Balogh 7, Fegeler 23 und 25, Götz 36 und 37, Grimmer 44 und 45 und Koch, R. 65).

Nach Angaben von Fegeler (23, 24 und 25), Frydrychowicz (33), Hopf (56), Langer und Stäps (70), Murata (82), Peterkin (86), Pfister (87) und Reichenberger und Götz (91) steht es unter den Dermatophyten, die im Nagelmaterial gefunden wurden, an der Spitze. Dann folgt das Trichophyton mentagrophytes, das nach Wagner (109) in Leipzig und nach Koch, R. (65) im Ruhrgebiet das Trichophyton rubrum zahlenmäßig überwiegt.

Die Pathogenese der Onychomykose ist noch weitgehend ungeklärt. Nach Götz (42) und Matras (73) geht der Tinea unguium eine Tinea corporis voraus. Götz (42) vermutet, daß die Fadenpilze während ihres Aufenthaltes im Stratum corneum über Monate oder sogar Jahre hinweg die Fähigkeit erwerben, in das Keratin der Nägel einzudringen.

Die Diagnose Onychomykose läßt sich zwar in typischen Fällen mit großer Sicherheit allein aus dem klinischen Aspekt stellen, jedoch gehören mikroskopisches Präparat und Kulturanlage zur mykologischen Bestätigung des Befundes. Bei weniger charakteristischen Veränderungen ist der Pilznachweis unerläßlich und ausschlaggebend. In allen Fällen muß zumindest die mikroskopische Untersuchung stattfinden.

Grimmer (47) hat die Histopathologie der Onychomykose beschrieben. Er unterscheidet je nach der Ausbreitung der Pilzelemente in der Nagelplatte bzw. im Hyponychium zwei ver-

schiedene Formen der Onychomykose. In seltenen Fällen kommt es zum isolierten Befall der Nagelplatte, bei dem das Hyponychium frei von Hyphen und Arthrosporen bleibt. Klinisch ist diese Form durch die weißliche Verfärbung der Nagelplatte charakterisiert. Meist ist jedoch das Hyponychium Sitz der Pilzinfektion. Grimmer spricht hier von "vornehmlich subungualen Mykosen mit unterschiedlicher quantitativer Beteiligung der Nagelplatte". Durch die im Hyponychium wuchernden Pilzfäden kann die Nagelplatte vom Nagelbett abgehoben werden.

Zum mikroskopischen Nachweis der Pilze bringt man das Geschabsel des verdächtigen Nagels auf einen Objektträger und fügt einige Tropfen 10-30 %iger Kali- oder Natronlauge hinzu. Es kommt durch kurzes Erwärmen über der Flamme des Bunsenbrenners oder durch Verbleib des Präparates während 24 Stunden in der feuchten Kammer zur optischen Aufhellung der Nagelsubstanz. Durchmustert man anschließend das Präparat mit zunächst schwachem, dann starkem abgeblendetem Trockensystem, so sind im positiven Fall die stark lichtbrechenden Pilzfäden deutlich sichtbar. Um eine im mikroskopischen Präparat mögliche Verwechselung von Dermatophyten mit Candida albicans (Russel 103) - letztere kann ebenfalls fadenförmige Myzelien bilden - zu vermeiden, wird der Rest des Geschabsels zur kulturellen Identifikation verimpft (Polemann 89). Zum Ausschluß einer Hefeinfektion der Nägel schließen sich die meisten Autoren der Forderung nach kultureller Sicherung der Diagnose an (Adam 1 und 2, Andrews, Domonkos und Silva 5, Fegeler 26, Fegeler und Forck 27, Fischer 28, Goldman Schwarz, Preston, Beyer und Loutzenhiser 43, Hopf 56, Koch, H. 64, Kull 67, Meinhof 77, Peter 85, Reiss und Kornblee 93, Reiss, Kornblee, Gordon und Villafane 94 und Wrong 116).

Lassen sich trotz häufiger intensiver mikroskopischer und kultureller Untersuchung von Nagelmaterial keine Pilze finden, so ist eine Nagelpilzinfektion unwahrscheinlich. Diagnostisch ist in diesen Fällen jede Onychopathie zu erwägen. Recht häufig liegt eine Nagelpsoriasis vor. White und Laipply (111) wiesen nach, daß die histologischen Verände-

rungen beider Krankheitsbilder zuweilen sehr ähnlich sind. Trophische Nagelstörungen lassen sich ebenfalls durch negative Kulturbefunde sowie durch die Vorgeschichte differentialdiagnostisch von der Onychomykose trennen. Bei der Hefepilzerkrankung der Nägel dagegen findet man gehäuft Paronychien und querverlaufende Usuren der schmutzig-bräunlich verfärbten dorsalen Nagelplatte.

Nur in Ausnahmefällen kommt es ohne Behandlung zur Heilung einer Nagelpilzinfektion. Immer wieder auftretende Rezidive gehören trotz vorübergehender Erscheinungsfreiheit zum üblichen Verlauf.

Die Behandlung der Onychomykose vor Einführung des Griseofulvins bestand darin, antimykotisch wirksame Substanzen auf den erkrankten Nagel aufzutragen. Alle Präparate, auch Antimycinlösung (Hoops 55) oder Mykotektanlack (Kaden 62 und Loewke 72) haben den Nachteil, nicht tief genug in den Nagel eindringen zu können. Das Medikament erreicht die tief im Nagel und im Nagelbett gelegenen Myzelien nicht. Mechanische Vorbehandlung des Nagels durch Anfeilen, Fräsen (Riehl und Lofferer 98), Abschleifen mit einem Zahnbohrer oder Schaben durch den Patienten selbst (Götz 35 und 38) sollte den Kontakt mit dem anschließend verwendeten Antimykotikum erleichtern. Die Behandlung mit Keratolytikum-Sagitta (Götz 37 und 38 und Schlockermann 105 und 106) war ein Fortschritt. Trotz aller Bemühungen ließ sich die radikale chirurgische Entfernung der Nagelplatte (Götz 38, Grimmer 46, van der Meiren und Craps 78, Riehl und Lofferer 98 und Schlockermann 105 und 106) mit anschließender Nagelbettoilette jedoch nicht umgehen, um eine möglichst intensive Berührung des Antimykotikums auch mit den im Nagelbett befindlichen Pilzen zu gewährleisten. Die Rezidivquote nach Onychomykosebehandlung mit Keratolytikum-Sagitta sowie nach Nagelextraktion mit Nachtoilette und antimykotischer Therapie liegt unverändert hoch. Unterschiedliche Angaben zwischen 9 und 96 % werden gemacht (Götz 38 und 39, Grimmer 46, Reichenberger und Götz 91, Rupp 102 und Schlockermann 105 und 106).

B) Griseofulvin und seine therapeutische Verwendung bei Onychomykosen

Im Jahre 1958 wurde nach bisher rein äußerlicher Therapie der Onychomykose eine innere Medikation durch das oral wirksame antibiotische Fungistatikum Griseofulvin ermöglicht. Es wurde 1939 von Oxford, Raistrick und Simonart (83) auf der Suche nach antibakteriellen Antibiotika aus dem Penicillium griseofulvum Dierckx isoliert. 1946 fanden Brian, Curtis und Hemming (17) im Kulturfiltrat von Penicillium Janczewski einen Stoff, den sie "curling factor" nannten, weil unter seinem Einfluß Fadenpilzhyphen im Kulturversuch wie gelockt aussahen. Ein Jahr später teilten Grove und McGowan (49) mit, daß Griseofulvin dem "curling factor" entspricht. Grove, Ismay, McMillan, Mulholland und Rogers (50) und Grove, McMillan, Mulholland und Rogers (51) gelang die Feststellung der chemischen Struktur von Griseofulvin. Nach seiner Anwendung bei Mykosen an Pflanzen (Ayton 6) und Tieren (Lauder und O'Sullivan 71 und Gentles 34) berichtete Riehl (96) aus Wien am 27.11.1958 in der Österreichischen Dermatologischen Gesellschaft über die erste erfolgreiche Anwendung von Griseofulvin am Menschen bei drei Onychomykosen der Hände und Füße. Sie heilten nach Nagelextraktion unter Griseofulvin ohne antimykotische Lokaltherapie aus. Fast gleichzeitig mit Riehl teilten Williams, Marten und Sarkany (115) und Williams (113) aus London und Blank und Roth (12) aus Miami erste Erfahrungen der Griseofulvinbehandlung bei Onychomykosen des Menschen mit.

Inzwischen hat sich Griseofulvin zur Behandlung von Onychomykosen durchgesetzt. Es gelangt nach seiner Resorption im oberen Dünndarm (Fischer 28) - im Duodenum rasch, etwas langsamer in Jejunum und Ileum (Rieth99, Grimmer 46, Heite und Janke 54) - zu den keratogenen Zonen des Körpers (Fischer 28). Hier wird es in das physiologisch neugebildete Keratin eingelagert (Heite und Janke 54) und soll durch seine fungistatische Wirksamkeit (Fischer 28, Polemann 88 und Rieth 99) die Invasion und Ausbreitung von Dermatophyten verhindern. Seine sehr geringe Toxizität hängt offenbar mit von der be-

grenzten Resorptionsmöglichkeit ab (Heite und Janke 54). Griseofulvin veranlaßt nach Sternberg und McNall (107) die Arretierung von Pflanzen- und Säugetierzellen in der Metaphase wahrscheinlich durch eine Hemmung in der Nukleinsäuresynthese (Sternberg und McNall 107 und McNall 74). Durch Griseofulvin wird die chitinhaltige Zellwand der Dermatophyten elektronenmikroskopisch sichtbar mißgebildet (Blank, Taplin und Roth 14). Es kommt zur Kräuselung der Pilzfäden (curling effect). Brian (16) beschreibt exzessive Verzweigung, Verdrehung und Lockenform der Hyphen, Rieth (100) fand korallenähnliche Bildungen und hirschgeweihartige Deformierungen der Hyphen unter der Einwirkung von Griseofulvin.

Die klinische Anwendung des Griseofulvins bei der Behandlung der Onychomykose fand ihren Niederschlag in zahlreichen Erfahrungsberichten. Das Medikament mußte über Monate hinweg gegeben werden, ehe Heilung eintrat. (Dillaha und Jansen 21, Frain-Bell und Stevenson 31, Frydrychowicz 33, Goldman, Schwarz, Preston, Beyer und Loutzenhiser 43, Iranzo Prieto 60, Langer und Stäps 70, van der Meiren und Craps 78, Peterkin 86, Riehl 97, Riehl und Lofferer 98, Rieth 99, Vilanova und Ribalta 108, Weiner, Gant und Gould 110, Wilde 112 und Williams 114). Die Fingernägel benötigten dazu zwischen drei, vier und acht Monaten (Dillaha und Jansen 21, Langer und Stäps 70, van der Meiren und Craps 78 und Weiner, Gant und Gould 110), die Zehennägel dagegen fünf bis sieben bis zwölf und mehr Monate (Dillaha und Jansen 21, van der Meiren und Craps 78 und Weiner, Gant und Gould 110). Die Hoffnung von Hübschmann und Frágner (58), die Extraktion könne jetzt vermieden werden, und die optimistische Feststellung von van der Meiren und Craps (78), die chirurgische Entfernung der Nägel gehöre der Vergangenheit an und bliebe nur noch ausnahmsweise in individuellen Fällen notwendig, haben sich aufgrund der klinischen Erfahrungen in der Folgezeit nicht bestätigen lassen. Zahlreiche Autoren empfahlen oder führten zusätzlich die Extraktion durch (Adam 4, Barlow 8, Barlow, Chattaway, Hargreaves und La Touche 9, Esteves und Neves 22, Grimmer 46, 47 und 48, Hargreaves 52, Huber 57, Iofrida 59, Kaiser 63, Reichenberger und Götz 91,

Reisner, Homer, Newcomer und Sternberg 92, Riehl 95, Riehl und Lofferer 98 und Williams 114). Das Nagelbett wird dabei gründlich revidiert, und alle adhärenten Keratosen können beseitigt werden. Bei kombinierter Behandlung heilen innerhalb kürzerer Zeit mehr Onychomykosen als bei Behandlung mit Griseofulvin allein. Nach Reichenberger und Götz (91) waren 95% von 146 chirurgisch behandelten Patienten im gleichen Zeitraum von drei Monaten geheilt, in dem nur etwa 10% von 47 konservativ mit Griseofulvin behandelten Patienten von ihrer Nagelmykose befreit wurden. Von Barlow, Chattaway, Hargreaves und La Touche (9) und Grimmer (47) wird eine kombinierte Behandlung mit Nagelextraktion, Griseofulvin und nachfolgender lokaler Antimykotikagabe auf das Nagelbett - z.B. Jod oder Solutio Castellani - empfohlen.

Als Gründe für den Mißerfolg der Griseofulvinbehandlung von Onychomykosen werden folgende Umstände angegeben: 1) Die Griseofulvinresorption aus dem Darm ist ungenügend (Crounse 20). Möglicherweise sogar durch eine griseofulvinbedingte Darmstörung werden nur unterschwellige Griseofulvindosen resorbiert (Adam 3). 2) Die Griseofulvindosis von 1 g pro die ist zu niedrig (Huber 57). 3) Teile der subungualen Keratosen haben die Verbindung mit dem Saftstrom verloren und sind daher auch von der Versorgung mit Griseofulvin abgetrennt (Grimmer 48 und Rieth 100). 4) Die Neubildung von Nagelkeratin ist durch die Dermatophyteninfektion (Meinhof 76) oder durch Mangeldurchblutung des Nagelorgans gestört (Huber 57, Paschoud 84 und Rieth 100). Verminderte Durchblutung soll besonders an den unteren Extremitäten zu Bradyplasie der Nägel führen (Paschoud 84). 5) Die Nagelerkrankung ist nicht durch Dermatophyten bedingt (Rieth 100), sondern durch griseofulvinunempfindliche Hefepilze. In diese Rubrik fallen auch jene seltenen Mischinfektionen des Nagels, die durch Dermatophyten und Hefen hervorgerufen werden (Rieth 100 und Schirren 104).

In der Literatur ist über kontinuierliche und intermittierende Griseofulvinmedikation berichtet worden. Am häufigsten werden 1 g pro die, d.h. 4 Tabletten à 0,25 g gegeben (Andrews, Domonkos und Silva 5, Blank, Smith, Roth und

Zaias 13, Dillaha und Jansen 21, Flint, Forsey und Usher 30, Götz 40 und 41, Hargreaves 52, Heite und Janke 54, Huber 57, Kruspl 66, Langer und Stäps 70, Mullins, Jampolsky und Pinkerton 81, Peterkin 86, Reichenberger und Götz 91, Rieth 99, Robinson und Robinson 101 und Williams 114). Heite (53) empfiehlt 4 mal 0,25 g nur an jedem zweiten Tag, da pharmakologischen Untersuchungen von McNall (74) und Busfield, Child, Basil und Tomich (18) zufolge nach oraler Applikation von Griseofulvin ein über 24 Stunden anhaltender fast konstanter Griseofulvinblutspiegel resultiert. Cowan (19) vergrößert die zwischen den Griseofulvingaben liegenden Intervalle noch mehr. Er gab 2 g Griseofulvin nur an zwei aufeinanderfolgenden Tagen einer Woche. Meinhof (77) dagegen empfiehlt die individuelle Dosierung von Griseofulvin.

Es finden sich in der Literatur zahlreiche Berichte über erfolgreiche Anwendung des Griseofulvins bei der Behandlung der Onychomykose. Die Erfolge der konservativen Griseofulvinbehandlung der Fingernägel sind gut (Belson und Glick 10, Frydrychowicz 33 und Reisner, Homer, Newcomer und Sternberg 92), die der Zehennägel dagegen schlecht (Jeremiasse 61). Hier kommt es häufig nur zu einer Besserung (Belson und Glick 10, Frydrychowicz 33 und Reisner, Homer, Newcomer und Sternberg 92), da nach Grimmer (48) die an den Zehennägeln häufig vorkommenden subungualen Keratosen ungewöhnlich hohe Griseofulvindosen erforderlich machen. Nach Reichenberger und Götz (91) steigen zwar die Heilungsaussichten mit der Dauer der Behandlung an. Die zusätzliche chirurgische Extraktion der Nägel steigert jedoch den Erfolg wesentlich. Huber (57) berichtete 1961 über 25 Onychomykosen, von denen trotz acht- bis zehnmonatiger Griseofulvinbehandlung nur 12 erscheinungsfrei wurden. Die übrigen 13 Fälle von Onychomykose waren Therapieversager. Ähnliche Angaben macht Bertino (11). Er fordert für die Behandlung der Onychomykose eine Mindestdauer von vier bis sechs Monaten. 20 Onychomykosen, die klinisch geheilt und mikroskopisch pilzfrei waren und bei denen seit Abschluß der Therapie mehr als ein Jahr verstrichen war, wurden nachuntersucht. Bei 8 Onychomykosen (40 %) wurden Pilze wieder nachgewiesen. Kruspl (66) hat 104 Onychomykosen

mit Griseofulvin und lokal mit Hand- bzw. Fußbädern behandelt. Von den 49 Fingernagelmykosen waren 48 nach etwa 120 Tagen klinisch frei. Bei einer Onychomykose der Finger war das kosmetische Ergebnis unbefriedigend. Von den 55 Zehennagelmykosen konnten nur 31 klinisch geheilt werden. 24 Fälle wiesen ein kosmetisch unbefriedigendes Ergebnis auf. Die Behandlungsdauer betrug hier 160 bis 170 Tage. Die mykologischen Kontrollen waren in allen Fällen am Ende der Therapie negativ. Während der Nachbeobachtungszeit, die nur sechs Monate betrug, kam es in keinem Fall zu einem Rezidiv.

C) Problemstellung der Arbeit

Da Griseofulvin zur Behandlung der Onychomykosen erst seit verhältnismäßig kurzer Zeit Verwendung findet, ist die Zahl der Fälle in den bisherigen Erfahrungsberichten noch sehr klein. Ihre Aussagekraft ist somit begrenzt. Es sollte deshalb der Therapieeffekt des Griseofulvins bei Onychomykosen am Krankengut der Hautpoliklinik der Freien Universität Berlin durch katamnestische Nachuntersuchungen statistisch festgestellt werden. Griseofulvin ist hier seit 1959 verordnet worden. Ein Teil der Onychomykosepatienten erhielt nur Griseofulvintabletten. Auf eine Extraktion des erkrankten Nagels wurde verzichtet. Diese Art der Behandlung bezeichnen wir als konservativ. Bei den übrigen Patienten wurden die Nägel zusätzlich zur Griseofulvintherapie chirurgisch entfernt. Die Behandlungsergebnisse beider Gruppen wurden zusammengestellt und miteinander verglichen. Gleichzeitig wurde die Zahl der Rezidive nach erfolgreich abgeschlossener Griseofulvinbehandlung bei Onychomykosepatienten ermittelt.

D) Eigene Untersuchungen

I) Therapieergebnisse

1) Krankengut

An Hand der Patientenkartei der Hautpoliklinik der Freien Universität Berlin konnte festgestellt werden, wer in den Jahren 1959 bis 1961 einschließlich Griseofulvin zur Be-

handlung einer Onychomykose erhalten hatte. Die Nachbeobachtungszeit, das ist der Zeitraum zwischen der letzten Griseofulvingabe und den im Sommer 1963 durchgeführten katamnestischen Untersuchungen, betrug für alle untersuchten Patienten mindestens 18 und maximal 42 Monate. Insgesamt 313 Patienten (116 Männer und 197 Frauen) wurden ermittelt und zur Nachuntersuchung aufgefordert. 232 Patienten stellten sich vor, aber nur 219 (88 Männer und 131 Frauen) konnten bei der Auswertung berücksichtigt werden. Die übrigen 13 Patienten hatten u.a. entweder die Griseofulvinkur eigenmächtig vorzeitig abgebrochen oder noch 1962 bzw. 1963 Griseofulvin von anderer Seite erhalten. 51 Patienten erschienen nicht. 24 Patienten waren verzogen, 6 Patienten inzwischen verstorben.

Für jeden Patienten wurde vor der Nachuntersuchung aus den Daten der Poliklinikkarte eine Zählkarte angelegt, die bei der Nachuntersuchung nötigenfalls nach Angabe der Patienten ergänzt werden mußte. Dann wurden alle Nägel der Hände und der Füße inspiziert und entweder der Gruppe "frei" oder der Gruppe "befallen" zugeordnet. Frei wurde genannt, was klinisch erscheinungsfrei, befallen, was klinisch erkrankt oder suspekt und mykologisch gesichert war. Bei den Patienten der zweiten Gruppe konnten also Pilze mikroskopisch oder/und kulturell nachgewiesen werden.

2) Altersverteilung

Die Verteilung der nachuntersuchten Patienten auf sieben Altersklassen mit einer Klassenbreite von 10 Jahren ergibt sich aus Tabelle 1. Schlüsse auf die Häufigkeit der Onychomykose in den verschiedenen Altersstufen dürfen daraus nicht ohne weiteres gezogen werden. Es handelt sich hier lediglich um die Altersverteilung der in der Hautpoliklinik der Freien Universität Berlin mit Griseofulvin behandelten Onychomykosepatienten. Danach überwiegen in der ersten Altersklasse noch die männlichen Patienten mit 8% gegenüber 3% bei den Frauen. In der zweiten Altersklasse finden sich fast gleich viele Männer und Frauen, nämlich 12% und 13%. Doppelt so viele Frauen, d.h. je 26% gehören der dritten und vierten Alters-

klasse an. Diese beiden Altersklassen stehen damit gleichzeitig bei den Frauen an der Spitze der prozentualen Verteilung. Bei den männlichen Patienten dagegen streben die Prozentanteile mit 18% in der dritten und 19% in der vierten Altersklasse langsamer dem Gipfel in der fünften Altersklasse mit 27% zu. Diesem stehen bei den Frauen nur noch 22% gegenüber. In der sechsten Altersklasse herrscht wieder beinahe Gleichheit zwischen männlichen (10%) und weiblichen (9%) Patienten, während der siebenten Klasse wieder mehr Männer (6%) als Frauen (1%) angehören.

Im ganzen waren unter 219 Patienten nur 88 Männer, das heißt 40%. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß in den Erwachsenenaltern gegenwärtig der Anteil der Männer an den Lebenden erheblich kleiner als der der Frauen ist, was für Deutschland im ganzen eine Folge der beiden Weltkriege ist. Gerade in Berlin kommen noch Sonderbewegungen dazu. Hier ist daher das Mißverhältnis zwischen der Besetzung der Geschlechter noch krasser. Die genaue Berechnung erwartungsgemäßer Zahlen auf Grund des Geschlechtsverhältnisses der Lebenden in den einzelnen Altersklassen würde kaum lohnen. Es ergibt sich aber auch so, daß unter Berücksichtigung der vorhandenen Zahlen Lebender keine erhebliche Mindergefährdung des männlichen Geschlechts zu bestehen scheint.

Andere Autoren haben allerdings auch ein erhebliches Überwiegen der Frauen gefunden (Tabelle 2), und zwar in noch höherem Maße. Indessen sind teilweise die absoluten Zahlen nicht angegeben, so daß es sich möglicherweise um Zufallsergebnisse handelt. Auch im übrigen bleibt es offen, wie weit das Überwiegen der Frauen in der Gesamtbevölkerung und wie weit vielleicht noch irgendwelche Auslesemomente zu diesen Ergebnissen beigetragen haben. Trotzdem bleibt es jedoch möglich, daß tatsächlich eine gewisse Mehrgefährdung des weiblichen Geschlechts besteht, die vielleicht mit der intensiveren Nagelpflege zusammenhängt (Götz 37).

3) Lokalisationen

Ordnet man die Patienten nach der Lokalisation ihrer Onycho-

Tabelle 1 Altersverteilung des Krankengutes

Alter in Jahren	Männer		Frauen	
	abs.	%	abs.	%
10 - 19	7	8	4	3
20 - 29	10	12	17	13
30 - 39	16	18	34	26
40 - 49	17	19	34	26
50 - 59	24	27	29	22
60 - 69	9	10	12	9
70 - 79	5	6	1	1
Insgesamt	88	100	131	100

Tabelle 2 Literaturangaben über die Anteile der beiden Geschlechter an der Häufigkeit der Onychomykose

Literatur bei:	absolut		%
	Männer	Frauen	Frauen
Götz (37)	50	100	67
Langer, H. (69)	104	339	77
Langer, E. und Grimmer (68)	.	.	68
Memmesheimer (79)	15	60	80
Mgebrov und Goldenberg (80)	20	80	80
Rupp (102)	(1)	: (3,5)	78

mykose vor Beginn der Behandlung mit Griseofulvin, so finden sich 20 Patienten (9%) mit nur Fingernagelmykosen, 59 Patienten (27%) mit nur Zehennagelmykosen und 140 Patienten (64%) mit Finger- und Zehennagelmykosen. Aus der Gegenüberstellung der Lokalisationen vor Therapiebeginn und bei der Nachuntersuchung geht hervor, daß die Pilze in sechs Fällen von den Fingern auf die Zehen übertragen wurden. Dagegen hatte sich in keinem Fall der 59 isolierten Zehennagelmykosen die Pilzinfektion bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auf die Fingernägel ausgebreitet. Gleichzeitig wird deutlich, daß die Zehennagelmykosen therapeutisch viel schwerer zu beeinflussen sind als die Fingernagelmykosen. 12 der 20 Patienten mit isolierter Fingernagelmykose waren bei der Nachuntersuchung klinisch erscheinungsfrei. Von den 59 reinen Zehennagelmykosen jedoch wiesen nur 8 keine pathologischen Veränderungen mehr auf (Tabelle 3).

Zweckmäßig soll im folgenden nicht mehr die Anzahl der nachuntersuchten Patienten sondern die Summe der vorliegenden Onychomykosen genannt werden. Da 140 Patienten sowohl an einer Finger- als auch an einer Zehennagelmykose erkrankt waren, ergeben sich für diese Gruppe 280 Onychomykosen. 20 Onychomykosen nur an den Fingern, 59 Onychomykosen nur an den Zehen und die obigen 280 Onychomykosen ergeben insgesamt 359 Onychomykosen bei 219 Patienten.

4) Kulturelle Befunde

Vor Beginn der Griseofulvinbehandlung wurde bei 335 von 359 Onychomykosen eine Kultur angelegt, um die Diagnose durch Identifikation des Pilzes zu stützen. In 208 Kulturen wuchs Trichophyton rubrum. Es folgten in weitem Abstand sechs Kulturen mit Trichophyton mentagrophytes, zwei Kulturen mit Trichophyton granulosum und eine Kultur mit Trichophyton rosaceum. In vier Kulturanlagen wuchsen sowohl Trichophyton rubrum als auch Trichophyton mentagrophytes. 114 Kulturen waren negativ (Tabelle 4).

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der Kulturbefunde in den verschiedenen Altersklassen der Patienten. Mit der χ^2-Metho-

elle 3 Die topographische Verteilung der Onychomykosen vor und nach der Behandlung

Befall vor Beginn der Therapie	Anzahl der Pat. abs.	%	Befall bei der Nachuntersuchung	Anzahl der Pat.
Fingernägel	20	9	Fingernägel	2
			Zehennägel	3
			Finger- u.Zehennägel	3
			Klin. kein Befall	12
Zehennägel	59	27	Fingernägel	--
			Zehennägel	51
			Finger- u.Zehennägel	--
			Klin.kein Befall	8
Finger- u.Zehennägel	140	64	Fingernägel	3
			Zehennägel	76
			Finger- u.Zehennägel	48
			Klin. kein Befall	13
Insgesamt	219	100		219

Tabelle 4 Vergleich der identifizierten Fadenpilzkulturen vor Beginn der Therapie und bei der Nachuntersuchung

Kultur vor Therapiebeginn		Kultur bei der Nachuntersuchung	abs.	%
Trich. rubr.	208	Trich. rubr.	63	30
		Trich.mentagr.	6	3
		Kultur negativ	63	30
		Klin. kein Befall	73	35
		Nur Hefe	1	
		Doppelinfektion (Trich. rubr. u. Trich. mentagr.)	2	2
			208	100
		(Außerdem vereinzelt Hefe	24)	
Trich. mentagr.	6	Trich. rubr.	1	.
		Trich. mentagr.	Ø	.
		Kultur negativ	2	.
		Klin. kein Befall	3	.
			6	
Kultur negativ	114	Trich. rubr.	33	29
		Trich. mentagr.	8	7
		Kultur negativ	31	27
		Klin. kein Befall	41	36
		Nur Hefe	1	1
			114	100
		(Außerdem vereinzelt Hefe	8)	
Keine Kultur	24	Trich. rubr.	8	.
		Trich. mentagr.	Ø	.
		Kultur negativ	10	.
		Klin. kein Befall	6	.
			24	
		(Außerdem vereinzelt Hefe	4)	
Trich. rosac.	1	Trich. rubr.	1	.
Trich. granul.	2	Kultur negativ	1	.
		Klin. kein Befall	1	.
			2	
Doppelinfektion (Trich.rubr. u. Trich. mentagr.)	4	Klin. kein Befall	4	.
	359		359	

de läßt sich die Übereinstimmung einer gegebenen mit einer hypothetischen Verteilung darauf prüfen, in welchem Grade die Abweichungen der gegebenen Verteilung - in diesem Falle handelt es sich um die Verteilung in einer einzigen Reihe - von der hypothetischen signifikant sind oder zufällig entstanden sein können (vergleiche z. B. Freudenberg 32). Die Berechnung geht so vor sich, daß zu jedem Gliede der Reihe der Erwartungswert berechnet wird, der sich unter der verwendeten Hypothese ergäbe. Nennt man für jedes Glied den beobachteten Wert B und den erwarteten E, so sind für alle Glieder die Quotienten $\frac{(B-E)^2}{E}$ zu bilden, und ihre Summation für alle n Glieder ergibt χ^2. Dann ist die Zahl der Freiheitsgrade zu bestimmen. Bei n Gliedern einer einzigen Reihe beträgt diese n-1. Mit Hilfe dieser Zahl und dem gefundenen χ^2 ist man in der Lage, in einer Standardtabelle für statistische Berechnungen abzulesen, zwischen welchen Grenzen die Wahrscheinlichkeit P dafür liegt, daß die Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Grenzen als zufällig gedeutet werden könne. Im vorliegenden Falle wird als zugrunde gelegte Hypothese diejenige einer Gleichverteilung verwendet, d.h. einer Unabhängigkeit des prozentualen Anteils an Trichophyton rubrum vom Alter. Dabei ergibt sich ein Wert von 3,41 bei sechs Freiheitsgraden. Der Wert P ist größer als 0,5. Das heißt, daß kein Einfluß des Alters der Patienten auf die Höhe des Anteiles von Trichophyton rubrum ersichtlich ist.

Die Befunde der bei der Nachuntersuchung angelegten Kulturen von klinisch mykoseverdächtigen Nägeln wurden in Tabelle 4 denen der Anfangskultur gegenübergestellt. In 30% konnte Trichophyton rubrum wieder wie vor Therapiebeginn nachgewiesen werden. 30% der vorher mit Trichophyton rubrum positiven Kulturen zeigten kein Pilzwachstum. Umgekehrt wuchs in 29% der vorher negativen Kulturen bei der Nachuntersuchung Trichophyton rubrum. 27% der negativen Kulturen blieben negativ. Trichophyton mentagrophytes wuchs anstelle des Trichophyton rubrum (6 Kulturen) und umgekehrt wurde in einer Kulturanlage Trichophyton rubrum statt des früher gefundenen Trichophyton mentagrophytes gesehen. Diese Zahlen sind

Tabelle 5 Die vor Beginn der Behandlung identifizierten Fadenpilzkulturen - geordnet nach dem Alter der Patienten

Alter in Jahren	Anfangskultur		
	Trich.rubr.	Trich.mentagr.	negativ
10 - 19	9	.	5
20 - 29	28	1	7
30 - 39	49	.	24
40 - 49	56	.	23
50 - 59	41	.	37
60 - 69	19	5	13
70 - 79	6	.	5
Insgesamt	208	6	114

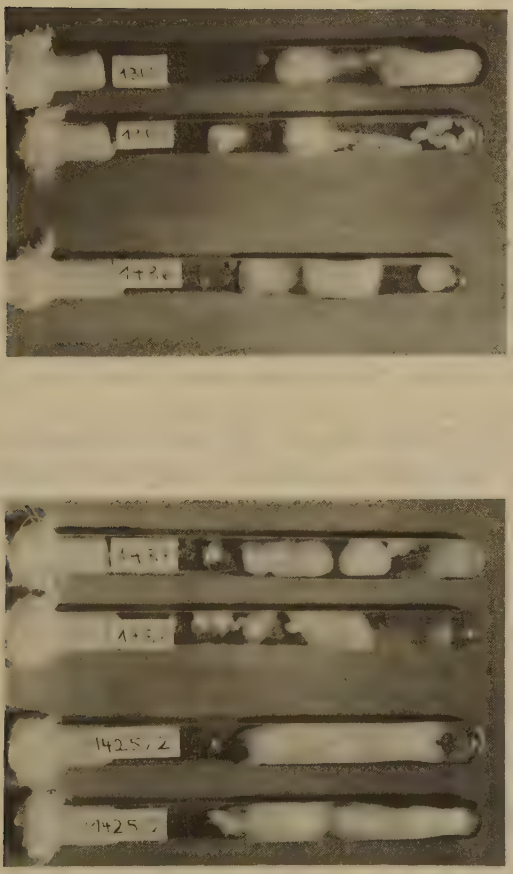

Abbildung 1: Fadenpilze neben Sproßpilzen

jedoch zu klein, um daraus den Schluß ziehen zu können, mehr als ein Fadenpilz sei für die Nagelveränderungen verantwortlich gewesen. In einer Kultur wuchs anstelle des anfänglich nachgewiesenen Fadenpilzes ein Sproßpilz. In insgesamt 36 Kulturen fanden sich bei positiven Kulturen neben den Fadenpilzen vereinzelt Kolonien von Sproßpilzen (Abb.1) oder bei negativen Kulturen Sproßpilze neben Bakterienkolonien.

5) Griseofulvindosierung

Die nachuntersuchten Onychomykosen sind immer mit Griseofulvin entweder allein oder in Kombination mit der Nagelextraktion behandelt worden. Dabei sind die Einzel- und Tagesdosen nicht ganz einheitlich gewesen. Am häufigsten, nämlich in 145 Fällen von Onychomykose, wurde 4 x 1 Tablette, d.h. 1,0 g Griseofulvin pro die verordnet. In anderen Fällen sind 3 x 1 Tablette pro die(bei 55 Onychomykosen) oder 4 x 1 Tablette zweimal wöchentlich (bei 16 Onychomykosen) oder 4 x 1 Tablette Griseofulvin jeden zweiten Tag (bei 14 Onychomykosen) gegeben worden. Auf eine Berücksichtigung der einzelnen Dosierungsschemen wurde in dieser Arbeit bewußt verzichtet. Die Rubrizierung in Tablettenklassen richtet sich vielmehr nach der Gesamtmenge Griseofulvin, die der Patient eingenommen hatte. Die Klassenbreite ist hier mit 200 Tabletten festgesetzt worden.

Insgesamt 255 Onychomykosen, d.h. 114 Fingernagel- und 141 Zehennagelmykosen erhielten lediglich Griseofulvin. Eine Nagelextraktion wurde bei ihnen nicht durchgeführt. 26 Fingernagelmykosen und 37 Zehennagelmykosen gehören der Tablettenklasse mit maximal 200 Tabletten Griseofulvin an. Dabei handelt es sich vielfach um Patienten, die die Behandlung wegen Unverträglichkeitserscheinungen vorzeitig abbrechen mußten. Andere Patienten setzten die Kur aus Nachlässigkeit nicht fort. Bei einer dritten Gruppe jedoch - hier bei insgesamt 12 Onychomykosen - führte schon diese verhältnismäßig geringe Menge Griseofulvin zur Heilung der in diesen Fällen wahrscheinlich nur leichten onychomykotischen Veränderungen. 52 Onychomykosen, d.h. 22 Finger- und 30 Zehennagelmykosen, erhielten zwischen 201 und 400 Tabletten Griseofulvin. 10 Finger- und

5 Zehennagelmykosen wurden geheilt. Weitere 26 Finger- und 33 Zehennagelmykosen hatten bis zum Ende der Behandlung zwischen 401 und 600 Tabletten Griseofulvin erhalten, geheilt wurden 20 Finger- und 6 Zehennagelmykosen. Je 24 Finger- und Zehennagelmykosen wurden mit Griseofulvindosen zwischen 601 und 800 Tabletten behandelt. 21 Finger- und 3 Zehennagelmykosen konnten geheilt werden. Nur 11 Finger- und 12 Zehennagelmykosen erhielten zwischen 801 und 1000 Tabletten. Von ihnen wurden nur 6 Fingernagelmykosen geheilt. Noch weniger, nämlich je 4 Finger- und Zehennagelmykosen, erhielten sogar zwischen 1001 und 1200 Tabletten. Nur bei 2 Fingernagelmykosen führte diese Dosis zum Erfolg. Je 1 Finger- und Zehennagelmykose erhielt mehr als 1200 Tabletten Griseofulvin. 1 Fingernagelmykose konnte geheilt werden. Insgesamt beträgt der Therapieerfolg hier 34 %. 71 Finger- und 15 Zehennagelmykosen wurden erfolgreich behandelt (Tabelle 6).

Bei der zweiten Gruppe von nur 104 Onychomykosen (46 Finger- und 58 Zehennagelmykosen) erfolgte die Extraktion erkrankter Nägel entweder vor oder während der Griseofulvingabe. Auch hier wurde bei den Tablettenklassen nur die Gesamttablettenzahl Griseofulvin berücksichtigt. In der ersten Tablettenklasse mit der Gesamtdosis Griseofulvin bis 200 Tabletten finden sich 7 Finger- und 12 Zehennagelmykosen, von denen 7 bzw. 9 geheilt werden konnten. Am häufigsten, in 22 Fällen von Onychomykose der Finger und 26 Fällen von Onychomykose der Zehen, wurde zwischen 201 und 400 Tabletten Griseofulvin gegeben. Bei 19 Finger- und 13 Zehennagelmykosen führten diese Dosen zum Erfolg. Nur je 4 Finger- und Zehennagelmykosen erhielten zwischen 401 und 600 Tabletten Griseofulvin. 3 Finger- und 4 Zehennagelmykosen konnten geheilt werden. Weitere 5 Finger- und 7 Zehennagelmykosen gehören der nächsten Tablettenklasse mit 601 bis 800 Tabletten an. 4 Finger- und 3 Zehennagelmykosen waren Therapieerfolge. Je 6mal bei Finger- und Zehennagelmykosen wurden 801 bis 1000 Tabletten Griseofulvin verordnet. 2 Finger- und 2 Zehennagelmykosen wurden geheilt. Nur 2 Finger- und 3 Zehennagelmykosen wurden mit Gesamtdosen zwischen 1001 und 1200 Tabletten Griseofulvin be-

handelt, 2 Finger- bzw. 1 Zehennagelmykose mit Erfolg. Der Gesamttherapieerfolg bei kombinierter Behandlung beträgt hier 66 %. 37 Finger- und 32 Zehennagelmykosen wurden erfolgreich behandelt (Tabelle 7).

6) Griseofulvin ohne Nagelextraktion

Die Tabellen 8 und 9 zeigen die Therapieerfolge bei konservativer Griseofulvinbehandlung getrennt nach Männern und Frauen. Tabelle 8 enthält die Erfolge der konservativen Therapie bei Männern, geordnet nach sieben Tablettenklassen mit einer Klassenbreite von 200 Tabletten. Von insgesamt 119 Onychomykosen bei Männern wurden 42 klinisch erscheinungsfrei, das entspricht dem Prozentanteil von 35 %. Von diesen 42 Onychomykosen haben 7 bis 200 Tabletten Griseofulvin erhalten, 8 zwischen 201 und 400 Tabletten, 17 zwischen 401 und 600, 7 zwischen 601 und 800, 1 zwischen 801 und 1000, 1 zwischen 1001 und 1200 und ebenfalls 1 mehr als 1200 Tabletten Griseofulvin bis zur klinischen Erscheinungsfreiheit. 17 von 32 Onychomykosen, die mit Dosen zwischen 401 und 600 Tabletten Griseofulvin behandelt worden sind, wurden erscheinungsfrei (53 $\pm$ 9% Therapieerfolg). Die übrigen Prozentsätze geheilter Onychomykosen liegen zwischen 27 und 29% mit entsprechend großen mittleren Fehlern.

Die Tabelle 9 entspricht in ihrer Einteilung vollkommen der von Tabelle 8. 136 Onychomykosen bei Frauen wurden konservativ behandelt. 44 von ihnen konnten klinisch erscheinungsfrei gemacht werden, das sind 32 % Therapieerfolg. Die zum Erfolg führenden Griseofulvindosen lagen bei 5 Onychomykosen unter 200 Tabletten, bei 7 Onychomykosen zwischen 201 und 400, bei 9 Onychomykosen zwischen 401 und 600, bei 17 zwischen 601 und 800, bei 5 Onychomykosen zwischen 801 und 1000 und bei 1 Onychomykose zwischen 1001 und 1200 Tabletten. In der Tablettenklasse 601 bis 800 Tabletten Griseofulvin wurden 17 von 28 Onychomykosen geheilt (61 %). Die übrigen Prozentsätze liegen hier zwischen 13 und 33 % geheilter Onychomykosen.

Da kein Unterschied in den Prozentanteilen erfolgreich behandelter Onychomykosen bei Männern und Frauen besteht, wurden

Tabelle 6 Therapieerfolge durch Griseofulvin ohne Nagelextraktion bei Finger- und Zehennagelmykosen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Tabl.zahl	Finger		Zehen		Finger u. Zehen				Insgesamt	
					Finger		Zehen			
	fr.	bef.	fr.	bef.	fr.	bef.	fr.	bef.	fr.	bef.
Bis 200	4	2	-	17	7	13	1	19	12	51
201 - 400	1	2	2	9	9	10	3	16	15	37
401 - 600	3	-	3	7	17	6	3	20	26	33
601 - 800	2	-	-	2	19	3	3	19	24	24
801 - 1000	-	-	-	1	6	5	-	11	6	17
1001 - 1200	-	-	-	-	2	2	-	4	2	6
mehr	-	-	-	-	1	-	-	1	1	1
Insgesamt	10	4	5	36	61	39	10	90	86	169
	14		41		100		100			
Onychomykosenzahl	14		41		200				255	

Tabelle 7 Therapieerfolge durch Griseofulvin mit Nagelextraktion bei Finger- und Zehennagelmykosen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Tabl.zahl	Finger		Zehen		Finger u.Zehen				Insgesamt	
					Finger		Zehen			
	fr.	bef.	fr.	bef.	fr.	bef.	fr.	bef.	fr.	bef.
Bis 200	1	-	5	1	6	-	4	2	16	3
201 - 400	3	-	3	4	16	3	10	9	32	16
401 - 600	-	1	1	-	3	-	3	-	7	1
601 - 800	-	-	1	1	4	1	2	3	7	5
801 - 1000	1	-	1	-	1	4	1	4	4	8
1001 - 1200	-	-	-	1	2	-	1	1	3	2
mehr	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insgesamt	5	1	11	7	32	8	21	19	69	35
	6		18		40		40			
Onychomykosenzahl	6		18		80				104	

Tabelle 8 Therapieerfolge durch Griseofulvin ohne Nagelextraktion bei Männern verschiedener Altersgruppen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Alter in Jahren	Ther. erfolg	Bis 200 Tabl. abs.	%	201-400 Tabl. abs.	%	401-600 Tabl. abs.	%	601-800 Tabl. abs.	%	801-1000 Tabl. abs.	%	1001-1200 Tabl. abs.	%	mehr Tabl. abs.	%	Ins. ges. abs.	%	O.m. zahl
10 - 19	frei	2		-		-		-		-		-		-		2		
	befall.	2		3		-		-		-		-		-		5	.	7
20 - 29	frei	3		3		3		-		-		-		-		9		
	befall.	3		1		2		-		-		-		-		6	.	15
30 - 39	frei	2		3		3		-		-		-		-		8		
	befall.	3		1		2		-		2		-		-		8	.	16
40 - 49	frei	-		1		4		2		1		1		-		9		
	befall.	5		2		3		2		3		1		-		16	(36)	25
50 - 59	frei	-		-		5		5		-		-		-		10		
	befall.	2		8		4		7		1		-		-		22	(31)	32
60 - 69	frei	-		1		-		-		-		-		1		2		
	befall.	2		7		-		4		-		-		1		14	.	16
70 - 79	frei	-		-		2		-		-		-		-		2		
	befall.	-		-		4		-		2		-		-		6	.	8
Insgesamt	frei	7		8		17		7		1		1		1		42		
	befall.	17	(29)	22	(27)	15	(53)	13	.	8	.	1	.	1	.	77	35	119

Tabelle 9 Therapieerfolge durch Griseofulvin ohne Nagelextraktion bei Frauen verschiedener Altersgruppen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Alter in Jahren	Ther. erfolg	Bis 200 Tabl. abs.	%	201-400 Tabl. abs.	%	401-600 Tabl. abs.	%	601-800 Tabl. abs.	%	801-1000 Tabl. abs.	%	1001-1200 Tabl. abs.	%	mehr Tabl. abs.	%	Ins. ges. abs.	%	O.m. zahl
10 - 19	frei	-		1		-		-		-		-		-		1		
	befall.	-		3		-		-		-		-		-		3	.	4
20 - 29	frei	-		-		1		1		-		1		-		3		
	befall.	5		-		1		1		-		1		-		8	.	11
30 - 39	frei	1		1		2		4		2		-		-		10		
	befall.	7		4		6		4		4		-		-		25	(29)	35
40 - 49	frei	2		2		4		7		2		-		-		17		
	befall.	9		3		4		3		2		2		-		23	(43)	40
50 - 59	frei	1		1		2		2		1		-		-		7		
	befall.	7		3		5		3		3		2		-		23	(23)	30
60 - 69	frei	1		1		-		3		-		-		-		5		
	befall.	6		1		2		-		-		-		-		9	.	14
70 - 79	frei	-		1		-		-		-		-		-		1		
	befall.	-		1		-		-		-		-		-		1	.	2
Insgesamt	frei	5		7		9		17		5		1		-		44		
	befall.	34	(13)	15	(32)	18	(33)	11	(61)	9	.	5	.	-	.	92	32	136

beide Tabellen zu Tabelle 10 zusammengefaßt. Außerdem wurde die Breite der Tablettenklassen von 200 auf 400 heraufgesetzt. So entstehen weniger Tabellenfächer dafür mit größeren Zahlen und somit besserer Aussagekraft.

Von den insgesamt 255 Onychomykosen, die nur mit Griseofulvin behandelt wurden, konnten 86 am Ende der Therapie klinisch als frei von pathologischen Veränderungen bezeichnet werden, das sind 34 %. Bei 11 Onychomykosen lag das Alter der Patienten zwischen 10 und 19 Jahren. Drei Onychomykosen dieser Altersklasse konnten geheilt werden, 8 blieben weiterhin befallen. Von den 26 Onychomykosen, deren Träger zwischen 20 und 29 Jahre alt waren, konnten 12 geheilt werden (46 %). In der Altersklasse der 30 - 39jährigen Patienten finden sich 51 Onychomykosen mit einem Heilerfolg von 35 %. Von 65 Onychomykosen bei Patienten im Alter von 40 - 49 Jahren wurden 26 geheilt, das sind 40 %. Fast ebensoviele Onychomykosen, nämlich 62, finden sich in der Altersklasse 50 - 59 Jahre, aber nur 17, d.h. 27 %, waren bei Kurende geheilt. Bei den 60 - 69jährigen Patienten mit zusammen 30 Onychomykosen ist der Therapieerfolg noch geringer. Nur 7 (23%) konnten geheilt werden. In der letzten Altersklasse der 70 - 79jährigen Patienten mit 10 Onychomykosen wurden 3 erfolgreich mit Griseofulvin behandelt. Es sieht so aus, als ob der Erfolg bei jungen besser als bei älteren Patienten wäre. Jedoch läßt sich das wegen der Kleinheit der Zahlen nicht mit Sicherheit sagen. Insgesamt 115 Onychomykosen erhielten bis zu 400 Tabletten Griseofulvin. 27, d.h. 23%, wurden mit dieser Dosis geheilt. Griseofulvindosen zwischen 401 und 800 Tabletten führten bei 50 von 107 Onychomykosen, also bei 47 %, zur Heilung.

Nur 33 Onychomykosen wurden mit mehr als 801 Tabletten Griseofulvin behandelt. Von diesen konnten 9, also 27 $\pm$ 8 % geheilt werden.

Die Berechnung des Regressionskoeffizienten b_{yx} für die Abhängigkeit des Heilerfolges (y) vom Alter der Patienten (x) ergibt $b_{yx} = -0{,}031$, d.h. der Heilerfolg nimmt durchschnittlich um 3,1 % mit jeder Altersklasse ab. Der Korrelationskoeffizient r_{yz} zwischen Heilerfolg (y) und Tablettenzahl (z)

beträgt +0,508, d.h. es besteht starke Abhängigkeit zwischen beiden. Je größer die verabfolgte Tablettenzahl Griseofulvin ist, desto größer ist die Quote der geheilten Onychomykosen.

7) Griseofulvin mit Nagelextraktion

Bei der zweiten Gruppe von Patienten mit einer Onychomykose ist die Extraktion der erkrankten Nägel zusätzlich durchgeführt worden. In Tabelle 11 sind die Therapieerfolge durch Griseofulvin mit Nagelextraktion bei Männern zusammengestellt. Die Breite der Alters- und Tablettenklassen entspricht der in den Tabellen 8 und 9. Nur 22mal ist bei Onychomykosen männlicher Patienten die Extraktion durchgeführt worden. 14 Onychomykosen wurden geheilt (64 %). 4 Onychomykosen benötigten dazu eine Gesamtdosis Griseofulvin bis zu 200 Tabletten. 4 Onychomykosen erhielten 201 bis 400 Tabletten, 3 Onychomykosen 401 bis 600 Tabletten, 1 Onychomykose 601 bis 800 Tabletten und 2 Onychomykosen 1001 bis 1200 Tabletten Griseofulvin, ehe Heilung eintrat. Da die Gesamtzahl der Onychomykosen bei den männlichen Patienten nur 22 beträgt, wäre es sinnwidrig, die Prozentsätze im einzelnen anzugeben.

In Tabelle 12 sind die Therapieerfolge durch Griseofulvin mit Nagelextraktion bei Frauen zusammengestellt. Bei insgesamt 82 Onychomykosen wurde hier die Nagelextraktion durchgeführt. 55 Onychomykosen, d.h. 67 %, konnten geheilt werden. 12 von 15 Onychomykosen, die bis zu 200 Tabletten Griseofulvin erhalten hatten, wurden geheilt. In der nächsten Tablettenklasse mit Dosen zwischen 201 und 400 Tabletten konnten 28 von 39 Onychomykosen (72 %) erscheinungsfrei gemacht werden. Alle 4 Onychomykosen, die der dritten Tablettenklasse (401 bis 600 Tabletten) angehörten, wurden geheilt. 6 der 11 Onychomykosen, die mit Griseofulvin zwischen 601 und 800 Tabletten behandelt wurden, waren Therapieerfolge. Nur 4 von 10 Onychomykosen mit Griseofulvindosen zwischen 801 und 1000 Tabletten wurden geheilt. In der sechsten Tablettenklasse (1001 bis 1200 Tabletten Griseofulvin) ist 1 von 3 Onychomykosen geheilt worden. Da die Gesamtzahlen in den Alters- und Tablettenklassen meist unter 21 liegen, ist es nicht sinnvoll, die Prozentsätze hier

Tabelle 10 Therapieerfolge durch Griseofulvin ohne Nagelextraktion bei Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Alter in Jahren	Therapie-erfolg	Bis 400 Tabletten abs.	%	401 - 800 Tabletten abs.	%	801 u. mehr Tabletten abs.	%	Insgesamt abs.	%	Onychomykosenzahl
10 - 19	frei	3		-		-		3		
	befall.	8		-		-		8	.	11
20 - 29	frei	6		5		1		12		
	befall.	9		4		1		14	(46)	26
30 - 39	frei	7		9		2		18		
	befall.	15		12		6		33	35	51
40 - 49	frei	5		17		4		26		
	befall.	19		12		8		39	40	65
50 - 59	frei	2		14		1		17		
	befall.	20		19		6		45	27	62
60 - 69	frei	3		3		1		7		
	befall.	16		6		1		23	(23)	30
70 - 79	frei	1		2		-		3		
	befall.	1		4		2		7	.	10
Insgesamt	frei	27		50		9		86		
	befall.	88	23	57	47	24	(27)	169	34	255

anzugeben. Prozentangaben bei Fallzahlen zwischen 21 und 50 werden in Klammern gesetzt, d.h. sie sollen mit Vorbehalt in der Interpretation verwendet werden. Prozentsätze der Fallzahlen von 51 an dürfen jedoch ohne Vorbehalt verwendet werden.

Da die Therapieerfolge auch in dieser zweiten Gruppe von Onychomykosepatienten unabhängig vom Geschlecht zu sein scheinen, wurden die Tabellen 11 und 12 zu Tabelle 13 zusammengefaßt. Die Breite der Tablettenklassen entspricht nun wieder der in Tabelle 10. Sie umfaßt 400 Tabletten.

Bei insgesamt 104 Onychomykosen wurde die Nagelextraktion zusätzlich durchgeführt. 69 Onychomykosen, d.h. 66 % waren bei Therapieende geheilt. In der Altersklasse der 10- bis 19jährigen Patienten fanden sich 6 Onychomykosen, die nicht mehr als 400 Tabletten Griseofulvin erhalten hatten. 5 Onychomykosen konnten geheilt werden. 1 Onychomykose blieb therapeutisch unbeeinflußbar. Bei 11 weiteren Onychomykosen betrug das Alter der Patienten zwischen 20 und 29 Jahre. Hier waren insgesamt 9 Onychomykosen erfolgreich behandelt worden. In der dritten Altersklasse der 30- bis 39jährigen Patienten wurden 23 von 33 Onychomykosen geheilt (70 %). In der vierten und fünften Altersklasse nimmt die Zahl der Therapieerfolge merklich ab. Bei Patienten zwischen 40 und 49 Jahren wurden 15 von 23 (65 %) und bei denen zwischen 50 und 59 Jahren nur noch 12 von 23 (52%) geheilt. Von 7 Onychomykosen in der Altersklasse der 60- bis 69jährigen Patienten wurden 5 erfolgreich behandelt. Bei einer Onychomykose der siebenten Altersklasse wurde die Griseofulvinkur nach einer mittleren Gesamtdosis von 401 bis 800 Tabletten ohne Therapieerfolg beendet. 48 von 67 Onychomykosen konnten durch eine Griseofulvindosis unter 400 Tabletten erfolgreich beeinflußt werden, das sind 72 %. Von den 20 Onychomykosen, die zwischen 401 und 800 Tabletten Griseofulvin erhalten hatten, wurden 14 erscheinungsfrei. Trotz Griseofulvindosen über 801 Tabletten konnten nur 7 von 17 Onychomykosen geheilt werden.

Die Berechnung des Regressionskoeffizienten der Abhängigkeit des Heilerfolges (y) vom Alter der Patienten (x) ergibt $b_{yx} = -0,066$. Das heißt, die Quote der durch Griseofulvin

Tabelle 11 Therapieerfolge durch Griseofulvin mit Nagelextraktion bei Männern verschiedener Altersgruppen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Alter in Jahren	Ther.-erfolg	Bis 200 Tabl. abs.	%	201-400 Tabl. abs.	%	401-600 Tabl. abs.	%	601-800 Tabl. abs.	%	801-1000 Tabl. abs.	%	1001-1200 Tabl. abs.	%	mehr Tabl. abs.	%	Ins. ges. abs.	%	O.m. zahl
10 - 19	frei	-		2		-		-		-		-		-		2		
	befall.	-		1		-		-		-		-		-		1	.	3
20 - 29	frei	-		-		-		-		-		-		-		-		
	befall.	-		-		-		-		-		-		-		-	.	-
30 - 39	frei	2		2		1		1		-		-		-		6		
	befall.	-		3		-		-		-		-		-		3	.	9
40 - 49	frei	-		-		2		-		-		2		-		4		
	befall.	-		-		-		-		-		-		-		-	.	4
50 - 59	frei	2		-		-		-		-		-		-		2		
	befall.	-		1		-		-		2		-		-		3	.	5
60 - 69	frei	-		-		-		-		-		-		-		-		
	befall.	-		-		-		-		-		-		-		-	.	-
70 - 79	frei	-		-		-		-		-		-		-		-		
	befall.	-		-		1		-		-		-		-		1	.	1
Insgesamt	frei	4	.	4	.	3	.	1	.	-	.	2	.	-	.	14	(64)	22
	befall.	-		5		1		-		2		-		-		8		

Tabelle 12 Therapieerfolge durch Griseofulvin mit Nagelextraktion bei Frauen verschiedener Altersgruppen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Alter in Jahren	Ther.-erfolg	Bis 200 Tabl. abs.	%	201-400 Tabl. abs.	%	401-600 Tabl. abs.	%	601-800 Tabl. abs.	%	801-1000 Tabl. abs.	%	1001-1200 Tabl. abs.	%	mehr Tabl. abs.	%	Ins. ges. abs.	%	O.m. zahl
10 - 19	frei	1		2		-		-		-		-		-		3		
	befall.	-		-		-		-		-		-		-		-	.	3
20 - 29	frei	2		6		-		-		1		-		-		9		
	befall.	1		-		-		-		-		1		-		2	.	11
30 - 39	frei	3		10		2		-		2		-		-		17		
	befall.	1		1		-		-		5		-		-		7	(71)	24
40 - 49	frei	1		5		-		4		-		1		-		11		
	befall.	-		4		-		3		-		1		-		8	.	19
50 - 59	frei	3		4		-		2		1		-		-		10		
	befall.	-		5		-		2		1		-		-		8	.	18
60 - 69	frei	2		1		2		-		-		-		-		5		
	befall.	1		1		-		-		-		-		-		2	.	7
70 - 79	frei	-		-		-		-		-		-		-		-		
	befall.	-		-		-		-		-		-		-		-	.	-
Insgesamt	frei	12		28		4		6		4		1		-		55		
	befall.	3	.	11	(72)	-	.	5	.	6	.	2	.	-	.	27	67	82

und Nagelextraktion geheilten Onychomykosen geht um durchschnittlich 6,6 % mit je 10 Jahren Alterszunahme zurück.

Bei einem Vergleich der Therapieerfolge durch Griseofulvin allein und durch Griseofulvin mit Nagelextraktion fällt auf, daß die kombinierte Therapie zu weitaus besseren Ergebnissen führt als die Beschränkung auf die konservative Behandlung. Der Gesamterfolg ist etwa doppelt so groß. Gleichzeitig wird deutlich, daß die zur Heilung notwendigen Dosen bei kombinierter Therapie niedriger sind als bei der konservativen Behandlung.

8) Altersunterschiede

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der Onychomykosebehandlung zusammenfassend dargestellt worden. Es wurden 10 Onychomykosen männlicher und 7 Onychomykosen weiblicher Patienten in der Altersklasse 10 bis 19 Jahre behandelt. Je 4 Onychomykosen bei beiden Geschlechtern konnten geheilt werden. In der folgenden Altersklasse der 20- bis 29jährigen Patienten waren 9 von 15 Onychomykosen bei Männern und 12 von 22 Onychomykosen bei Frauen, insgesamt 21 von 37 erfolgreich behandelt worden, das sind 57 %. Die dritte Altersklasse weist 14 frei gewordene von 25 und 27 geheilte von 59, also zusammen 41 erfolgreich behandelte Onychomykosen auf. Der Prozentsatz beträgt hier 49 %. Er geht in der vierten Altersklasse auf 47 % geheilter Onychomykosen zurück. Es ergeben sich hier mit 13 von 29 bei den männlichen und mit 28 von 59 bei den weiblichen Patienten insgesamt 41 geheilte Onychomykosen. Bei Patienten im Alter zwischen 50 und 59 Jahren wurden 12 von 37 Onychomykosen bei den Männern und 17 von 48 Onychomykosen bei den Frauen mit Erfolg behandelt, zusammen also 29 von 85, d.h. 34 %. Noch geringer wird der Prozentanteil der geheilten Onychomykosen in der sechsten Altersklasse mit 32 %. Nur zwei von 16 und 10 von 21, insgesamt also 12 von 37 Onychomykosen wurden bei den 60- bis 69jährigen Patienten erscheinungsfrei. Bei den 70- bis 79jährigen sind nur noch 2 von 9 und 1 von 2, d.h. zusammen 3 von 11 Onychomykosen geheilt worden. Die Regression der Geheilten (y) auf das Alter (x) ergibt den Regressionskoeffizienten $b_{yx} = -0,053$,

d.h. der Rückgang des Therapieerfolges mit jedem Lebensjahrzehnt beträgt durchschnittlich 5,3 %.

Werden die Prozentsätze der von ihrer Onychomykose Geheilten in ein Koordinatensystem eingetragen, auf dessen Abszissenachse das Alter der Patienten in Jahren und auf dessen Ordinatenachse der Prozentanteil der frei gewordenen Patienten aufgezeichnet ist, so ergeben sich sieben Werte. Sie liegen mit einer Ausnahme in unmittelbarer Umgebung der errechneten Regressionsgeraden (Abbildung 2). Die relativ große Abweichung des Wertes, der den Prozentanteil der geheilten Onychomykosen in der Altersklasse der 10- bis 19jährigen Patienten darstellt, ist durch die geringe Anzahl der Fälle erklärbar. Die Gründe für die mit zunehmendem Alter schlechteren Heilungsaussichten sind noch unbekannt. Möglicherweise sind es Durchblutungsstörungen, die nach Götz (37) und Bommer (15) u.a. ein die Onychomykose fördernder Faktor sind. Die häufigste Ursache für die Durchblutungsstörung im höheren Lebensalter, die Veränderungen der Gefäße im Sinne einer Arteriosklerose (Ratschow 90), könnte daher mit zunehmendem Alter die Prognose quoad sanationem für die Onychomykose verschlechtern.

9) Lokalisationsunterschiede

In der Literatur ist von Belson und Glick (10), Frydrychowicz (33) und Reisner, Homer, Newcomer und Sternberg (92) auf die Unterschiede im Erfolg der Griseofulvinbehandlung bei Finger- und Zehennagelmykosen hingewiesen worden. Die praktische Bedeutung dieser Feststellung veranlaßte uns, die nachuntersuchten Onychomykosen nach ihrer Lokalisation zu ordnen.

Tabelle 15 umfaßt die Therapieerfolge durch Griseofulvin ohne Nagelextraktion bei Finger- und Zehennagelmykosen geordnet nach der Tablettengesamtdosis. Es sind drei Tablettenklassen mit einer Klassenbreite von 400 Tabletten gebildet worden. Von 48 Fingernagelmykosen, die insgesamt bis zu 400 Tabletten Griseofulvin erhalten hatten, konnten 21 geheilt werden (44 %). 50 Fingernagelmykosen erhielten zwischen 401 und 800 Tabletten Griseofulvin. 41 davon wurden erscheinungsfrei (82 %). 16 Onychomykosen der Finger wurden mit

Tabelle 13 Therapieerfolge durch Griseofulvin mit Nagelextraktion bei Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Alter in Jahren	Therapie-erfolg	Bis 400 Tabletten abs.	%	401 - 800 Tabletten abs.	%	801 u. mehr Tabletten abs.	%	Insgesamt abs.	%	Onychomykosenzahl
10 - 19	frei	5		-		-		5		
	befall.	1		-		-		1	.	6
20 - 29	frei	8		-		1		9		
	befall.	1		-		1		2	.	11
30 - 39	frei	17		4		2		23		
	befall.	5		-		5		10	(70)	33
40 - 49	frei	6		6		3		15		
	befall.	4		3		1		8	(65)	23
50 - 59	frei	9		2		1		12		
	befall.	6		2		3		11	(52)	23
60 - 69	frei	3		2		-		5		
	befall.	2		-		-		2	.	7
70 - 79	frei	-		-		-		-		
	befall.	-		1		-		1	.	1
Insgesamt	frei	48		14		7		69		
	befall.	19	72	6	.	10	.	35	66	104

Tabelle 14 Therapieerfolge bei Männern und Frauen innerhalb verschiedener Altersgruppen

Alter in Jahren	Männer frei abs.	Männer bef. abs.	Frauen frei abs.	Frauen bef. abs.	Insgesamt frei abs.	Insgesamt frei %	Insgesamt bef. abs.	Onychomykosen-zahl
10 - 19	4	6	4	3	8	.	9	17
20 - 29	9	6	12	10	21	(57)	16	37
30 - 39	14	11	27	32	41	49	43	84
40 - 49	13	16	28	31	41	47	47	88
50 - 59	12	25	17	31	29	34	56	85
60 - 69	2	14	10	11	12	(32)	25	37
70 - 79	2	7	1	1	3	.	8	11
Insgesamt	56	85	99	119	155	43	204	359

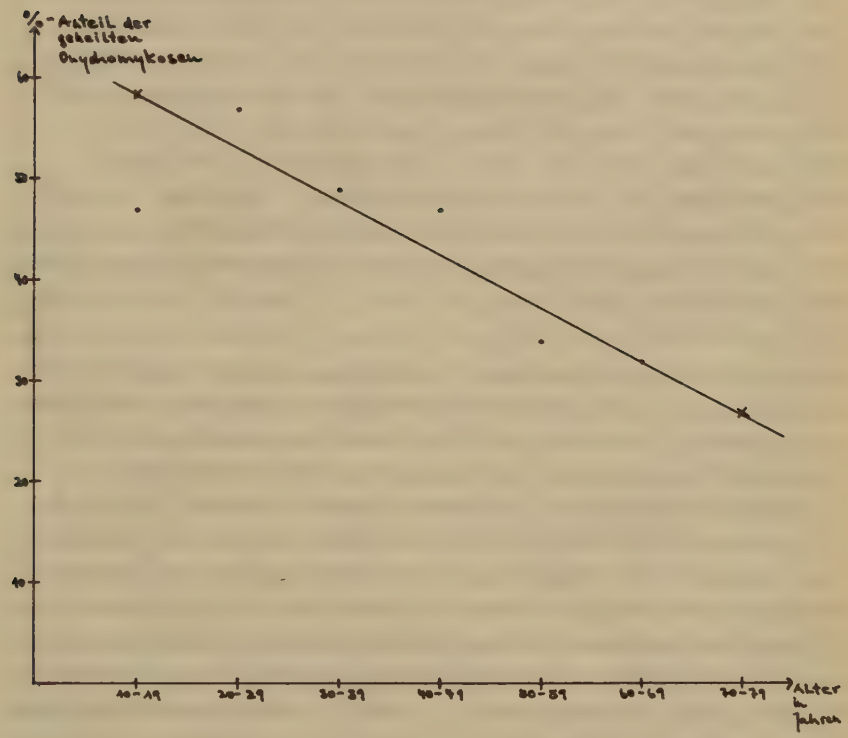

Abbildung 2: Darstellung der Prozentanteile geheilter Onychomykosen in den verschiedenen Altersklassen und der daraus errechneten Regressionsgeraden

Griseofulvindosen von mehr als 801 Tabletten behandelt. 9 Onychomykosen konnten geheilt werden. Betrachtet man alle Fingernagelmykosen unabhängig von der Dosis, so sind 71 von 114, das sind 62 %, durch konservative Griseofulvinbehandlung geheilt worden. Bei den Zehennägeln sind 67 Onychomykosen mit Griseofulvin bis zu 400 Tabletten behandelt worden. Nur 6, das sind 9 %, wurden geheilt. In der folgenden Tablettenklasse mit Dosen zwischen 401 und 800 Tabletten Griseofulvin wurden 9 von 57, d.h. 16 %, geheilt. Keine der 17 Onychomykosen der Zehen, die mehr als 801 Tabletten Griseofulvin erhalten hatten, konnte erscheinungsfrei gemacht werden. Der Gesamterfolg liegt damit bei den Zehennagelmykosen wesentlich niedriger. Nur 15 von 141 oder 11 % wurden durch konservative Behandlung geheilt.

Tabelle 16 bringt in gleicher Anordnung die Therapieerfolge durch Griseofulvin mit Nagelextraktion bei Finger- und Zehennagelmykosen, geordnet nach der Tablettengesamtdosis. Hier haben 29 Onychomykosen der Finger bis zu 400 Tabletten Griseofulvin erhalten. 26 konnten geheilt werden (90 %). Nur 9 Fingernagelmykosen erhielten zwischen 401 und 800 Tabletten Griseofulvin. 7 Onychomykosen wurden erscheinungsfrei. Von den 8 Fingernagelmykosen, die mehr als 801 Tabletten Griseofulvin erhalten hatten, wurden 4 frei. Insgesamt konnten mit der kombinierten Behandlung der Fingernagelmykosen - Extraktion und Griseofulvin - 37 von 46 Onychomykosen erfolgreich behandelt werden (80 %). Bei den Onychomykosen der Zehen ist die Verbesserung des Therapieerfolges durch Extraktion und Griseofulvin gegenüber der konservativen Griseofulvinbehandlung noch deutlicher. Von 38 Onychomykosen, die bis zu 400 Tabletten Griseofulvin erhalten hatten, wurden 22 (58 %) geheilt. Von 11 Onychomykosen mit höheren Griseofulvindosen zwischen 401 und 800 Tabletten konnten 7 geheilt werden. 9 Onychomykosen erhielten mehr als 801 Tabletten Griseofulvin. Von ihnen wurden 3 erscheinungsfrei. Von 58 Onychomykosen der Zehen wurde bei 32, das sind 55 %, durch die kombinierte Behandlung Erscheinungsfreiheit erzielt.

Bei einem Vergleich beider Behandlungsmethoden kann daher festgestellt werden, daß bei den Fingernagelmykosen 62 %

durch konservative und 80 % durch kombinierte Behandlung frei wurden, d.h. die Therapieaussichten lassen sich durch vorherige Nagelextraktion um 18 % noch steigern. Bei der Behandlung der Onychomykose der Zehen steht der Vorteil der kombinierten Therapie außer Frage. Denn nur 11 % wurden konservativ geheilt gegenüber 55 % durch Extraktion und Griseofulvin. Der Therapieerfolg liegt also um 44 % höher. Die Behandlungserfolge durch Griseofulvin ohne Nagelextraktion bei Onychomykosen entweder nur der Finger oder nur der Zehen scheinen etwas besser zu sein als bei gleichzeitigem Pilzbefall der Nägel der oberen und unteren Extremität. Es empfiehlt sich aber zu prüfen, ob diese Unterschiede signifikant sind, d.h. durch die Natur des Gegenstandes gegeben, oder ob sie als zufällig gedeutet werden können. Diese Prüfung erfolgt herkömmlicherweise - vergleiche z.B. Freudenberg (32) - mittels Berechnung von t. Nennt man die beiden verglichenen Wahrscheinlichkeiten eines Erfolgs p_1 und p_2 bzw. die dazu komplementären eines Mißerfolges q_1 und q_2 (bei insgesamt n_1 und n_2 Beobachtungen), so ist also die Differenz $D = p_1 - p_2$. Der mittlere Fehler dieser Differenz D, genannt s_D ergibt sich nach der Formel $s_D = \sqrt{\frac{p_1 \cdot q_1}{n_1} + \frac{p_2 \cdot q_2}{n_2}}$. Der Quotient $\frac{D}{s_D}$ wird mit t bezeichnet. Zu jedem Wert von t gehört dann (bei kleinen Beobachtungszahlen auch in Abhängigkeit von diesen) ein Wert von P, der aus den Tabellen des Wahrscheinlichkeitsintegrals abzulesen ist. Allgemein kann man sagen, daß, wenn $t < 2$, die Möglichkeit einer rein zufälligen Differenz so groß ist, daß diese Differenz keine Aussagekraft besitzt. Die Anwendung dieser Methode auf die beiden hier vorzunehmenden Vergleiche ergibt folgendes: An den Fingern sind zwar wie gesagt die Heilerfolge besser, wenn nur sie und nicht auch gleichzeitig die Zehen befallen sind, aber t beträgt nur 0,8; ebenso sind an den Zehen die Heilerfolge besser, wenn nur sie und nicht auch gleichzeitig die Finger befallen sind, aber t hat nur den Wert 0,4. In beiden Vergleichen ist es somit ohne weiteres möglich, daß die Differenzen nur dem Zufall kleiner Zahlen zuzuschreiben sind.

Tabelle 15 Therapieerfolge durch Griseofulvin ohne Nagelextraktion bei Finger- und Zehennagelmykosen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Tabl.zahl	Fingernägel			Zehennägel			Insgesamt		
	frei abs.	bef. abs.	frei %	frei abs.	bef. abs.	frei %	frei abs.	bef. abs.	frei %
Bis 400	21	27	(44)	6	61	9	27	88	23
401 - 800	41	9	(82)	9	48	16	50	57	47
801 u.mehr	9	7	.	-	17	.	9	24	(27)
Insgesamt	71	43	62	15	126	11	86	169	34
	114			141			255		

Tabelle 16 Therapieerfolge durch Griseofulvin mit Nagelextraktion bei Finger- und Zehennagelmykosen - geordnet nach der Tablettengesamtdosis

Tabl.zahl	Fingernägel			Zehennägel			Insgesamt		
	frei abs.	bef. abs.	frei %	frei abs.	bef. abs.	frei %	frei abs.	bef. abs.	frei %
Bis 400	26	3	(90)	22	16	(58)	48	19	72
401 - 800	7	2	.	7	4	.	14	6	.
801 u.mehr	4	4	.	3	6	.	7	10	.
Insgesamt	37	9	(80)	32	26	55	69	35	66
	46			58			104		

10) Kulturelle Sicherung

Bei einem Vergleich der Therapieerfolge der Finger- und Zehennagelmykosen mit positiver und negativer Anfangskultur lassen sich keine Unterschiede finden. Bei 221 Onychomykosen war die Anfangskultur positiv, bei 114 weiteren war sie negativ. Bei einer dritten Gruppe von 24 Onychomykosen ist eine Kulturanlage nicht vermerkt worden. Die Diagnose stützte sich in diesen Fällen allein auf das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung. 98 der 221 Onychomykosen mit positiver Anfangskultur wurden erfolgreich behandelt, das sind 44 %. Fast ebenso hoch ist der Prozentsatz der geheilten Onychomykosen bei negativer Anfangskultur. Hier waren es 47 von 114, d.h. 41 %. 10 der 24 Onychomykosen, bei denen das Kulturergebnis nicht bekannt war, wurden geheilt; es sind 42 %. Die Aussagekraft ist hier allerdings wegen der kleineren Fallzahl beschränkt. Der Prozentanteil ist also in allen drei Gruppen gleich (Tabelle 17). Dennoch kann auf den Kulturbefund bei der Griseofulvinbehandlung der Onychomykosen nicht verzichtet werden, da in besonderen Fällen erst durch die Kultur die Differentialdiagnose Nagelmykose durch Faden- oder durch Sproßpilze entschieden wird.

Tabelle 17 Vergleich der Therapieerfolge bei Onychomykosen mit positiver, negativer und mit nicht angelegter Anfangskultur

Anfangskultur	positiv			negativ			keine Kultur			
Therapieerfolg	frei abs.	bef. abs.	frei %	frei abs.	bef. abs.	frei %	frei abs.	bef. abs.	frei %	Insgesamt
Fingernägel	67	29	70	34	20	63	7	3	.	160
Zehennägel	31	94	25	13	47	22	3	11	.	199
Insges.	98	123	44	47	67	41	10	14	(42)	
	221			114			24			359

II) Rezidivvorkommen

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde festgestellt, daß 155 der 359 Onychomykosen bei Therapieende klinisch erscheinungsfrei waren. Bei diesen wurde während der Nachuntersuchung besonders darauf geachtet, ob und wann Rezidive auftraten. In Tabelle 18 sind 86 Onychomykosen, die konservativ durch Griseofulvin geheilt worden waren, nach dem Zeitpunkt des Rezidivbeginns und nach der Tablettengesamtdosis, die zur Heilung führte, geordnet. Die Breite der Tablettenklassen beträgt jeweils 200 Tabletten Griseofulvin. Es kam hier in insgesamt 18 Fällen zu Rezidiven. 9 mal traten sie innerhalb des ersten und 9 mal innerhalb des zweiten Jahres nach Therapieende auf. Die Berechnung des Regressionskoeffizienten der bei der Nachuntersuchung noch Nagelgesunden auf die einzelnen Tablettenklassen ergibt einen Wert von +0,031. D.h. mit jeder Klasse nimmt die Häufigkeit der dauerhaften Heilungen durchschnittlich um 3,1 % zu.

Bei den 69 Onychomykosen, die durch Griseofulvin mit Nagelextraktion geheilt wurden, kam es in zusammen 26 Fällen zu Rezidiven. 14 mal wurden sie innerhalb des ersten Jahres beobachtet, 8 mal innerhalb des zweiten und 4 mal innerhalb des dritten Jahres. Die relativ große Zahl der rezidivierten Onychomykosen innerhalb des ersten Jahres ist möglicherweise so zu erklären, daß der zunächst gesund nachwachsende Nagel durch im Nagelbett verbliebene, nicht restlos beseitigte Pilze erneut befallen worden ist. Der Regressionskoeffizient beträgt hier +0,065. D.h. die Häufigkeit der rezidivfreien Nagelmykosen nimmt nach unseren Untersuchungen in der Gruppe der mit Griseofulvin und Nagelextraktion geheilten Onychomykosen durchschnittlich um 6,5 % mit je einer Tablettenklasse zu (Tabelle 19).

Vergleicht man die Rezidivhäufigkeiten des Vorkommens einmal bei positiver und einmal bei negativer Kultur für die Finger- und andererseits für die Zehennägel, so ergeben sich Differenzen, die entgegengesetzt gerichtet, aber in beiden Fällen nicht signifikant sind. Anders hingegen sieht der Vergleich aus, wenn man einmal bei positiver und einmal bei negativer

Tabelle 18 Rezidivbeginn der durch Griseofulvin ohne Nagelextraktion geheilten Onychomykosen - geordnet nach der Gesamtdosis

Tabletten-gesamtdosis bis Kurende	Rezidiv innerhalb des 1. Jahres		Rezidiv innerhalb des 2. Jahres		Rezidiv innerhalb des 3. Jahres		Kein Rezidiv		Insgesamt
	Finger	Zehen	Finger	Zehen	Finger	Zehen	Finger	Zehen	
Bis 200	1	-	-	-	-	-	10	1	12
201 - 400	2	4	1	1	-	-	7	-	15
401 - 600	-	1	2	4	-	-	18	1	26
601 - 800	-	-	-	-	-	-	21	3	24
801 -1000	-	-	-	-	-	-	6	-	6
1001 -1200	-	-	1	-	-	-	1	-	2
mehr	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Insgesamt	4	5	4	5	-	-	63	5	86

Tabelle 19 Rezidivbeginn der durch Griseofulvin mit Nagelextraktion geheilten Onychomykosen - geordnet nach der Gesamtdosis

Tabletten-gesamtdosis bis Kurende	Rezidiv innerhalb des 1. Jahres		Rezidiv innerhalb des 2. Jahres		Rezidiv innerhalb des 3. Jahres		Kein Rezidiv		Insgesamt
	Finger	Zehen	Finger	Zehen	Finger	Zehen	Finger	Zehen	
Bis 200	1	5	-	-	2	1	4	3	16
201 - 400	-	4	4	1	-	1	15	7	32
401 - 600	-	1	1	1	-	-	2	2	7
601 - 800	-	3	-	-	-	-	4	-	7
801 - 1000	-	-	-	1	-	-	2	1	4
1001 - 1200	-	-	-	-	-	-	2	1	3
mehr	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insgesamt	1	13	5	3	2	2	29	14	69

Kultur die Rezidivhäufigkeiten an Finger- und Zehennägeln einander gegenüberstellt: Bei beiden Kulturergebnissen ist die Rezidivhäufigkeit an den Zehen- weitaus größer als an den Fingernägeln, und beide Differenzen sind hochgradig signifikant, denn der Wert t beläuft sich bei positiver Kultur auf 4,0 und bei negativer Kultur sogar auf 5,4. Somit hat das Kulturergebnis keinen nachweisbaren Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit, einen umso größeren hat aber die Lokalisation. Bei positiven Anfangskulturen rezidivierten 10 von insgesamt 67 geheilten Onychomykosen der Finger (15 %) gegenüber 17 von 31 geheilten Onychomykosen der Zehen (55 %). In der Gruppe der Onychomykosen mit negativer Anfangskultur fanden sich 3 Rezidive bei 34 erfolgreich behandelten Fingernagelmykosen (9 %) und 10 Rezidive bei 13 geheilten Zehennagelmykosen, d.h. 77 % (Tabelle 20).

Bei den 155 bei Therapieende geheilten Onychomykosen wurde anläßlich der Nachuntersuchung nachgeforscht, ob seit der Behandlung mit Griseofulvin Prophylaxe in irgendeiner Form geübt worden ist. Bei der Befragung gab eine Reihe von Patienten an, entweder einen antimykotisch wirksamen Puder benutzt zu haben, mit flüssigen Antimykotika gepinselt oder sie eingerieben oder in Verdünnungen damit gebadet zu haben. Große Schwierigkeiten bereitete es, die Intensität und Regelmäßigkeit bei der Durchführung der prophylaktischen Maßnahmen zu protokollieren. Tabelle 21 gibt daher nur an, ob Prophylaxe getrieben wurde oder ob in dieser Hinsicht nichts getan worden war. In 35 Fällen von Onychomykose wurde angegeben, Prophylaxe getrieben zu haben. Bei 15 Onychomykosen, d.h. in 43 % trat ein Rezidiv auf. Die restlichen 20 Onychomykosen waren bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung gesund geblieben. Bei 120 Onychomykosen, deren Träger keine Prophylaxe getrieben hatten, blieben auffälligerweise 91 Fälle ohne Rezidiv, d.h. nur 29 Onychomykosen rezidivierten (24 %). Es besteht die Möglichkeit, daß nicht nur die Rezidivhäufigkeit von der Prophylaxe abhängt, sondern umgekehrt auch die Prophylaxe von der Rezidivhäufigkeit, d.h. nämlich von der im voraus abgeschätzten Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs; je größer diese ist, desto eher dürfte auch Prophylaxe getrie-

Tabelle 20 Vergleich der Rezidivhäufigkeit bei Onychomykosen mit positiver, negativer und mit nicht angelegter Anfangskultur

Anfangskultur	positiv			negativ			keine Kultur			Insges.
	Rez. abs.	kein R. abs.	Rez. %	Rez. abs.	kein R. abs.	Rez. %	Rez. abs.	kein R. abs.	Rez. %	
Fingernägel	10	57	15	3	31	9	3	4	.	108
Zehennägel	17	14	55	10	3	77	1	2	.	47
Insges.	27	71	28	13	34	(28)	4	6	.	155
	98			47			10			

Tabelle 21 Einfluß der Prophylaxe auf die Zahl der Onychomykoserezidive bei Männern und Frauen verschiedener Altersgruppen

Alter in Jahren	Männer Prophylaxe		Rezidiv ja	Rezidiv nein	Frauen Prophylaxe		Rezidiv ja	Rezidiv nein
10 - 19	ja	-	-	-	ja	1	1	-
	nein	4	1	3	nein	3	1	2
20 - 29	ja	-	-	-	ja	-	-	-
	nein	9	2	7	nein	12	2	10
30 - 39	ja	4	3	1	ja	6	2	4
	nein	10	6	4	nein	21	5	16
40 - 49	ja	4	1	3	ja	10	3	7
	nein	9	4	5	nein	18	4	14
50 - 59	ja	1	-	1	ja	7	3	4
	nein	11	1	10	nein	10	2	8
60 - 69	ja	1	1	-	ja	1	1	-
	nein	1	-	1	nein	9	-	9
70 - 79	ja	-	-	-	ja	-	-	-
	nein	2	1	1	nein	1	-	1
Insgesamt	ja	10	5	5	ja	25	10	15
	nein	46	15	31	nein	74	14	60

ben werden. Da jedoch die Disposition des Menschen zur Onychomykose noch weitgehend ungeklärt ist, läßt sich vorläufig auch über die Möglichkeit eines Rezidivs nichts aussagen.

Mit der Vierfeldermethode findet man zwischen der Anwendung der Prophylaxe und der Rezidivhäufigkeit einen Korrelationskoeffizienten r = + 0,173 mit einem mittleren Fehler von $\pm$ 0,078. Das positive Vorzeichen von r ist also nicht ganz signifikant, aber doch mit erheblicher Wahrscheinlichkeit, nämlich von 98,7 % reell. Indessen besagt dies gemäß dem soeben Ausgeführten nicht etwa, daß die Anwendung der Prophylaxe als solche die Rezidivgefahr erhöhe.

Die Feststellung des Versagens prophylaktischer Maßnahmen erinnert an den Anfang dieser Ausführungen. Es wurde festgestellt, daß die frühere externe Antimykotikaanwendung bei der Behandlung der Onychomykose versagt hatte, und erst die interne Therapie kombiniert mit der Nagelextraktion die Heilungsaussichten verbesserte. Möglicherweise muß auch die Prophylaxe nach erfolgreicher Behandlung einer Onychomykose verbessert werden, um die Aussicht auf einen bleibenden Therapieerfolg zu erhöhen.

E) Zusammenfassung

Insgesamt 359 Onychomykosen, die in der Hautpoliklinik der Freien Universität Berlin mit Griseofulvin behandelt wurden, konnten nachuntersucht werden. Es handelte sich um 160 Onychomykosen an Fingern und um 199 Onychomykosen an Zehen. 114 Finger- und 141 Zehennagelmykosen wurden konservativ mit Griseofulvin behandelt. Die übrigen 46 Finger- und 58 Zehennagelmykosen erhielten Griseofulvin in Verbindung mit der Extraktion der erkrankten Nägel. Bei konservativer Therapie wurden 62 % der Fingernagelmykosen und 11 % der Zehennagelmykosen geheilt. Bei kombinierter Behandlung waren es 80 % Erfolge bei den Fingernägeln und 55 % Erfolge bei den Zehennägeln. Der Behandlungserfolg hängt aber nicht nur von der Lokalisation der Mykose sondern auch vom Alter des Patienten und von der Höhe der Griseofulvingesamtdosis ab. Bei konservativer Griseofulvintherapie nimmt der Heilerfolg durchschnittlich um 3,1 % und bei kombinierter Behandlung durchschnittlich um 6,6 % mit je zehn Jahren Alterszunahme ab. Zwischen der Tablettenzahl und dem Heilerfolg besteht nach Aussage des Korrelationskoeffizienten für die konservative Therapie starke Abhängigkeit, d.h. je größer die Griseofulvingesamtdosis, die der Patient erhalten hat, ist, desto größer ist die Quote der geheilten Onychomykosen.

Insgesamt 155 der 359 Onychomykosen (43 %) konnten geheilt werden. Von den 86 konservativ geheilten Onychomykosen rezidivierten je 9 innerhalb des ersten und des zweiten Jahres nach Therapieende. Zusammen 26 Rezidive traten bei 69 Heilungen durch kombinierte Griseofulvinbehandlung auf, 14mal innerhalb des ersten, 8mal innerhalb des zweiten und 4mal innerhalb des dritten Jahres nach Kurende. Bei beiden Behandlungsmethoden überwiegen die Rezidive der Zehennagelmykosen. 10 Rezidiven bei Onychomykosen der Zehen stehen 8 Rezidive bei Onychomykosen der Finger nach konservativer Behandlung und 18 Rezidiven der Zehennagelmykosen stehen 8 Rezidive bei Fingernagelmykosen nach kombinierter Therapie gegenüber.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß unter den 155 erfolgreich behandelten Onychomykosen sich 108 Onychomykosen der Finger und 47 Onychomykosen der Zehen befanden. 92 der 108 geheilten Fingernagelmykosen (85 %) blieben während einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 18 und maximal 42 Monaten rezidivfrei. Bei den Zehennagelmykosen betrug der Anteil der rezidivfreien 19 von 47, d.h. nur 40 %. Bei insgesamt 44 Onychomykosen kam es also zu einem Rezidiv.

F) Literaturverzeichnis

Adam, W. : (1) Therapiewoche 10, 123 (1959)

(2) Medizinische 1959, 1980

(3) Dtsch. med. Wschr. 86, 866 (1961)

(4) Therapiewoche 13, 192 (1963)

Andrews, G.C., Domonkos, A.N. und A. Silva : (5) J. Amer. med. Ass. 173, 1542 (1960)

Ayton, R.S.C. : (6) Ann. Botany 20, 297 (1956)

Balogh, É. : (7) Derm. Wschr. 135, 618 (1957)

Barlow, A.J.E. : (8) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

Barlow, A.J.E., Chattaway, F.W., Hargreaves, G.K. und C.J. La Touche : (9) Brit. med. J. 1959, II, 1141

Belson, M.A. und H.V. Glick : (10) N.Y. St. J. Med. 61, 4029 (1961)

Bertino, B. : (11) Dermatologica (Basel) 123, 173 (1961)

Blank, H. und F.J. Roth : (12) Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 79, 259 (1959)

Blank, H., Smith, J.G., Roth, F.J. und N. Zaias : (13) J. Amer. med. Ass. 171, 2168 (1959)

Blank, H., Taplin, D. und F.J. Roth : (14) A. M. A. Arch. Derm. 81, 667, (1960)

Bommer, S. : (15) Dtsch. Gesundh.-Wes. 1955, 1615 zit. nach H. Götz "Handbuch d. H. u. G." v. Jadassohn Ergänzungswerk Bd. IV,3 1962 Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg

Brian, P.W. : (16) Annal. Botany Jan. 13; 39 (1949)

Brian, P.W., Curtis, P.J. und H.G. Hemming : (17) Trans. Brit. Mycol. Soc. 29, 173 (1946)

Busfield, D., Child, K.J., Basil, B. und E.G. Tomich : (18) J. Pharm. (Lond.) 12, 539 (1960)

Cowan, M.A. : (19) Brit. J. Derm. 72, 185 (1960)

Crounse, R.G. : (20) J. invest. Derm. 37, 529 (1961)

Dillaha, C.J. und G.T. Jansen : (21) A. M. A. Arch. Derm. 81, 790 (1960)

Esteves, J. und H. Neves : (22) Dermatologica (Basel) 119, 148 (1959)

Fegeler, F. : (23) Arch. f. Dermat. 203, 570 (1956)

(24) Mykosen 1, 79 (1958)

(25) Z. Hautkrkh. 25, 244 (1958)

(26) Hippokrates (Stuttg.) 33, 243 (1962)

Fegeler, F. und G. Forck : (27) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

Fischer, E. : (28) Dermatologica (Basel) 123,153 (1961)

Fischer, J.B. und N.M. Wrong : (29) Canad. med. Ass. J. 67, 398 (1952) zit. nach H. Götz "Handbuch d. H. u. G." v. Jadassohn Ergänzungswerk Bd. IV, 3 1962 Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg

Flint, A., Forsey, R.R. und B. Usher : (30) Canad. med. Ass. J. 81, 173 (1959)

Frain-Bell, W. und C.J. Stevenson : (31) Trans. St. John's Hosp. derm. Soc. 1960, Nr. 45, 47

Freudenberg, K. : (32) "Grundriß der medizinischen Statistik", F.-K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1962

Frydrychowicz, H. : (33) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

Gentles, J.C. : (34) Nature (Lond.) 182, 476 (1958)

Götz, H. : (35) Z. Haut- u. Geschl.-kr. 8, 5 (1950)

(36) Arch. f. Dermat. 195, 1 (1952/53)

(37) Arch. f. Dermat. 195, 579 (1952/53)

(38) In A. Marchionini "Fortschr. der praktischen Dermat. u. Venerol. Bd. II, 40 Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1955

(39) Hautarzt 7, 433 (1956)

(40) Hautarzt 10, 539 (1959)

(41) Med. Klin. 54, 2162 (1959)

(42) "Handbuch d. H. u. G. "von Jadassohn Ergänzungswerk Bd. IV,3 1962 Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg

Goldman, L., Schwarz, J., Preston, R.H., Beyer, A. und J. Loutzenhiser : (43) J. Amer. med. Ass. 172, 532 (1960)

Grimmer, H. : (44) Arch. f. Dermat. 198, 363 (1954)

(45) Arch. f. Dermat. 203, 125 (1956)

(46) Mykosen 3, 124 (1960)

(47) Z. Haut- u. Geschl.-kr. 28, 365 (1960)

(48) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

Grove, J.F. und J.C. McGowan : (49) Nature (Lond.) 160, 574 (1947)

Grove, J.F., Ismay, D., McMillan, J., Mulholland, T.P.C. und M.A.T. Rogers : (50) Chem. and Ind. 1951, 219

Grove, J.F., McMillan, J., Mulholland, T.P.C. und M.A.T. Rogers : (51) J. chem. Soc. 1952, 3949

Hargreaves, G.K. : (52) Brit. J. Derm. 72, 358 (1960)

Heite, H.-J. : (53) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

Heite, H.-J. und D. Janke: (54) Dtsch. med. Wschr. 84, 2202 (1959)

Hoops, E.H. : (55) Z. Haut- u. Geschl.-kr. 25, 252 (1958)

Hopf, G. : (56) Z. Haut- u. Geschl.-kr. 31, 73 (1961)

Huber, H.P. : (57) Dermatologica (Basel) 123, 164 (1961)

Hübschmann, K. und P. Frágner : (58) Hautarzt 11, 89 (1960)

Iofrida, V. : (59) Dermatologica (Napoli) 11, 147 (1960)

Iranzo Prieto, V. : (60) Actas dermo-sif. (Madr.) 52, 55 (1961)

Jeremiasse, H.P. : (61) Trans. St. John's Hosp. derm. Soc. 1960, Nr. 45, 92

Kaden, R. : (62) Z. Hautkrkh. 17, 209 (1954)

Kaiser, L. : (63) Dermatologica (Basel) 121, 52 (1960)

Koch, H. : (64) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

Koch, R. : (65) Mykosen 1, 133 (1958)

Kruspl, W. : (66) Wien. med. Wschr. 114, 576 (1964)

Kull, E. : (67) Praxis (Bern) 49, 410 (1960)

Langer, E. und H. Grimmer : (68) Münch. med. Wschr. 1956, 1186

Langer, H. : (69) Arch. klin. exp. Derm. 204, 624 (1957)

Langer, H. und R. Stäps : (70) Derm. Wschr. 142, 1289 (1960)

Lauder, I.M. und J.G. O'Sullivan : (71) Vet. Rec. 70, 949 (1958)

Loewke, C. : (72) Z. Hautkrkh. 25, 29 (1958)

Matras, A. : (73) Arch. Derm. Syph. (Berl.) 165, 552 (1932)

McNall, E.G. : (74) Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 657 (1960)

Meara, R.H. : (75) Brit. J. Derm. 72, 169 (1960)

Meinhof, W. : (76) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

(77) Derm. Wschr. 147, 173 (1963)

van der Meiren, L. und L. Craps : (78) Arch. klin. exp. Derm. 213, 709 (1961)

Memmesheimer, A. : (79) Arch. Dermat. 189, 261 (1949)

Mgebrov, M. und G. Goldenberg : (80) Venerol. 5, 1113 (1928)

Mullins, J.F., Jampolsky, N.A. und M.E. Pinkerton : (81) Tex. Rep. Biol. Med. 17, 411 (1959)

Murata, M. : (82) J. Antibiot. (Tokyo) 13, 190 (1960)

Oxford, A.E., Raistrick, H. und P. Simonart : (83) Biochem.J. 33, 240 (1939)

Paschoud, J.-M. : (84) Dermatologica (Basel) 123, 159 (1961)

Peter, H. : (85) Wien. klin. Wschr. 72, 261 (1960)

Peterkin, G.A.G. : (86) Trans. St. John's Hosp. derm. Soc. 1960, Nr. 45, 88

Pfister, R. : (87) Arch. Dermat. 193, 286 (1951/52)

Polemann, G. : (88) Arch. klin. exp. Derm. 213, 696 (1961)

(89) "Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten" Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961

Ratschow, M. : (90) "Angiologie" Georg Thieme Verlag Stuttgart 1959

Reichenberger, M. und H. Götz : (91) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

Reisner, R.M., Homer, R.S., Newcomer, V.D. und T.H. Sternberg : (92) Calif. Med. 93, 217 (1960)

Reiss, F. und L. Kornblee : (93) N. Y. St. J. Med. 63, 548 (1963)

Reiss, F., Kornblee, L., Gordon, B. und J. Villafane : (94) J. invest. Derm. 34, 263 (1960)

Riehl, G. : (95) Hautarzt 10, 136 (1959)

(96) Österr. Dermat. Gesellschaft (27.11.1958) ref. Z. Hautkrkh. 26, 355 (1959)

(97) Arch. klin. exp. Derm. 213, 703 (1961)

Riehl, G. und O. Lofferer : (98) Aesthet. Med. (Berl.) 10,1 (1961)

Rieth, H. : (99) Hautarzt 12, 193 (1961)

(100) In H. Götz "Die Griseofulvinbehandlung der Dermatomykosen" Springer-Verlag Berlin Göttingen Heidelberg 1962

Robinson, H.M. und R.C.V. Robinson :(101) Int. Rec. Med. 172, 737 (1959)

Rupp, E. :(102) Med. Kosmetik 7, 327 (1958)

Russel, B. :(103) Brit. J. Dermatol. 69, 150 (1957), zit. nach Polemann, G. "Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten" Georg Thieme Verlag Stuttgart 1961

Schirren, C. :(104) (Tagungsbericht) Hautarzt 13, 422 (1962)

Schlockermann, F.-W. :(105) Hautarzt 8, 270 (1957)

(106) Ther. Gegenw. 98, 388 (1959)

Sternberg, T.H. und E.G. McNall :(107) Arch. klin. exp. Derm. 213, 674 (1961)

Vilanova, X. u. J. Pujol Ribalta :(108) Actas dermo-sif. (Madr.) 52, 304 (1961)

Wagner, A. : (109) Derm. Wschr. 134, 789 (1956)

Weiner, M.A., Gant, J.Q. und A.H. Gould : (110) Med. Ann. D.C. 30, 1 und 58 (1961)

White, C.J. und T.C. Laipply : (111) Berufsdermatosen 8, 125 (1960)

Wilde, H. : (112) Hautarzt 13, 273 (1962)

Williams, D.J. : (113) Arch. Dermat. Syph. (Chicago) 81, 769 (1960)

(114) Thérapeutique 37, 121 (1961)

Williams, D.J., Marten, R.H. und I. Sarkany : (115) Lancet 2, 1212 (1958)

Wrong, N.M. : (116) Canad. med. Ass. J. 85, 1019 (1961)

Herrn Professor Dr. med. R. Kaden möchte ich für die Überlassung des Themas und für seine stete Hilfsbereitschaft zu Rat und Tat sehr herzlich danken.

Herrn Professor Dr. med. Dr. phil. K. Freudenberg, Direktor des Seminars für medizinische Statistik der Freien Universität Berlin, danke ich sehr für alle Hilfe und Anleitung bei der Durchführung der Berechnung von statistischen Daten und bei deren Interpretation.

Lebenslauf

Am 6. Januar 1936 wurde ich als Tochter des Feldwebels Erich Stephan und seiner Ehefrau Frieda, geb. Scholz, in Küstrin geboren. Meine Kindheit verlebte ich in Berlin im Kreise von vier jüngeren Geschwistern.

Von 1942 bis 1947 besuchte ich die Volksschule in Berlin-Spandau und während der Evakuierung aus Berlin die Dorfschule in Käntchen, Kreis Schweidnitz in Schlesien. Ich verlor ein ganzes Schuljahr durch die Wirren des ersten Nachkriegsjahres. Im Jahre 1947 wechselte ich auf die Mädchen-Mittelschule in Berlin-Spandau über. Nach der mittleren Reife wurde ich Schülerin des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges der Lily-Braun-Schule in Spandau. Dort bestand ich im Frühjahr 1956 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester desselben Jahres begann ich, an der Freien Universität Berlin Medizin zu studieren. Nach fünf vorklinischen Semestern legte ich hier im August 1958 die ärztliche Vorprüfung ab und nach weiteren sieben klinischen Semestern in Berlin und Marburg bestand ich im November 1962 die ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin.

Seit dem 1. Oktober 1963 arbeite ich als Medizinalassistentin in Städtischen Krankenhäusern von Berlin.